

Aus dem Fachbereich Klinische Forschung
der Schering AG/Berlin
(Direktor: Prof. Dr. G. Laudahn)

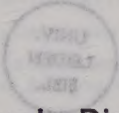
Der Albuminumsatz nach Gabe verschiedener ^{125}J - bzw. ^{131}J -Albuminpräparate
und der Einfluß einer Behandlung
mit Primobolan auf den Albuminumsatz
sowie die Körperzusammensetzung
beim alten Menschen

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Brigitte Schwartzkopff
aus Dresden

1976

Der Albuminumsatz nach Gabe verschiede-
ner ^{125}J - bzw. ^{131}J -Albuminpräparate
und der Einfluß einer Behandlung
mit Primobolan auf den Albuminumsatz
sowie die Körperzusammensetzung
beim alten Menschen



Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Brigitte Schwartzkopff
aus Dresden

Referent: Professor Dr.G. L a u d a h n
Korreferent: Professor Dr.I. F a u l h a b e r



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 4.8.1976

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Methoden	3
A. Probanden	3
B. Chemische Methoden	5
C. Messung der Body-Composition	5
D. Extrazellulärflüssigkeit	6
E. Nomenklatur	6
F. Radioaktives Albumin	8
Analyse der Meßdaten <u>Teil I</u>	11
Messung des Plasma- und Gesamt-Verteilungsvolumens von Jod-Albumin mit der Extrapolationsmethode	11
Renale Aktivitätsausscheidung	12
Bestimmung des TEA, des intra- und extravaskulären Albumins	14
Bestimmung des TEA aus der Verteilungskurve	15
Bestimmung des TEA aus der Äquilibrations-Zeit-Methode	17
Aktivitäts-Verteilungs-Verhältnis-Methode	18
Bestimmung des Albuminumsatzes	19
Bestimmung des Albuminaustausches und des Albumin-Umsatzes mit Hilfe des Analog-Computers	20
Ergebnisse	25
Abhängigkeit der Größe des TEA von den analytischen Methoden	25
Verhalten der EVA:IVA-Relation bei Anwendung der Extrapolationsmethode, Verdünnungs- und Analog-Computer-Methode	32
Besprechung der Ergebnisse der analytischen Methoden	35

Teil II

Einfluß des Markierungsverfahrens auf den Umsatz von Jod ⁺ -Albumin	36
Bestimmung des Abbaues von verschiedenen Jod-Alb.-Präparationen	39
Bestimmung des Albumin-Umsatzes in g/Tag für verschiedene J ⁺ -Albumin-Präparationen	40
Abhängigkeit der TEA-Menge vom Markierungsverfahren des Human-Albumins mit radioaktivem Jod	43
Vergleich des mit verschiedenen radioaktiven J ⁺ -Albumin-Präparationen bestimmten absoluten Albumin-Abbaues in g/Tag	47
Einfluß der Verteilungsgeschwindigkeit von markiertem Albumin auf die Bestimmung der austauschbaren Albuminmenge	49
Zusammenfassende Ergebnisse von Teil I und Teil II	60
Klinischer Teil	67
Einfluß des Alterns auf die Körperzusammensetzung	72
Plasma-Volumen	72
Blutvolumen	75
Gesamt-Körper-Wasser	75
Wasserumsatz beim alten Menschen	81
Extrazellularflüssigkeit	83
Intrazellularwasser	83
Fettfreie Körpermasse, total body solids, total body fat und Zellmasse	88
Fettfreier Knochen, Bindegewebe usw. = Bone	95
Albumin-Umsatz bei alten Menschen	95
Intravaskuläres Albumin (IVA)	95
Extravaskuläres Albumin (EVA)	96
Gesamtaustauschbares Albumin (TEA)	106
Beziehung zwischen BSG und Menge an austauschbarem Albumin	123
Albumin-Austausch zwischen Blutbahn und Gewebe	123
Synthese und Abbau des Körperalbumins	128
Albumin-Umsatz bei Patienten mit Altersdiabetes	135

<u>Teil III</u>	Seite
Verhalten der Körperzusammensetzung und des Albuminumsatzes nach Therapie mit Primobolan®	137
Beeinflussung der Erythropoese durch Primobolan®	138
Beeinflussung der Körperzusammensetzung durch Primobolan®	141
Verhalten der Gesamteiweiß- und Albuminkonzentration bei alten Menschen vor und nach Therapie mit Primobolan® bzw. Placebo	156
Austauschbares Albumin beim alten Menschen	156
Diskussion	165
Zusammenfassung	177
Literaturverzeichnis	I - XXXI

T e i l I

E I N L E I T U N G

Untersuchungen über Verteilung und Umsatz von markiertem Human-Albumin sind in wachsender Zahl in den letzten Jahren durchgeführt worden, seitdem SCHÖNHEIMER und Mitarb. (1942) den dynamischen Zustand der Körperproteine nachgewiesen haben. Die Ergebnisse der verschiedenen Laboratorien über den Albumin-Umsatz des normalen Menschen differieren abhängig von der Art der Markierung des Proteins mit ^{35}S , ^{131}J oder ^{125}J und den angewandten mathematischen Analysen. Die bei gesunden Versuchspersonen (VP) festgestellten Halbwertszeiten (HWZ) von ^{131}J - bzw. ^{125}J -Albumin liegen zwischen 10 bis 22 Tagen, das Verhältnis von extra- zu intravaskulärem Albumin (EVA : IVA) zwischen 1 bis 4,5. Diese weiten Schwankungsbereiche können folgendermaßen erklärt werden:

1. Durch eine unterschiedliche Denaturierung des Human-Albumins bei der Sterilisation und der Markierung mit radioaktivem Jod (Oxydationsmittel, pH, Temperatur, Lagerung),
2. durch Selfradiation des Albumins bei zu hoher Aktivität,
3. durch den Zeitraum der Untersuchung an der Versuchsperson. Viele Beobachtungsperioden sind zu kurz, um Rückschlüsse auf Verteilung und Umsatz des radioaktiven Albumins zu erlauben und
4. durch die Anwendung verschiedener mathematischer Formeln und Compartment-Modelle mit divergierenden Annahmen in den mathematischen Ansätzen zur Analyse der erhaltenen Meßdaten.

Bei der Unsicherheit vieler radioaktiver Albumin-Präparationen und bei der oftmals mangelhaften Aussagekraft kineti-

scher Modelle sind berechnete Zweifel aufgekommen, ob überhaupt mit ^{131}J bzw. ^{125}J -Albumin die physiologische Verteilung des Plasma-Albumins, d.h. sein täglicher Austausch zwischen intra- und extravaskulären Räumen, seine Synthese und sein Katabolismus nur angenähert erfaßt werden können.

In der vorliegenden Arbeit soll über Austausch und Umsatz von ^{125}J - und ^{131}J -Albumin bei 56 alten Menschen eines Berliner Hospitals berichtet werden. Es handelte sich vorwiegend um Patienten mit Zustand nach Apoplexie, Zerebralsklerose, d.h. Krankheiten, die eine ständige Hospitalisierung notwendig machten. Wegen der zum Teil über das Maß hinausgehenden Phytosklerose bei einigen dieser alten Menschen und wegen der Kombination mit Stoffwechselstörungen (Diabetes mellitus) gestatten die vorgelegten Daten nur bedingte Rückschlüsse auf den physiologischen Albumin-Umsatz im hohen Alter. Inwieweit es überhaupt völlig gesunde Menschen im Alter von 60 bis 90 Jahren gibt, mag dahingestellt bleiben.

Ziel der Arbeit war es, mit zwei unterschiedlich markierten Albumin-Präparationen (^{125}J - bzw. ^{131}J -Albumin), die in der überwiegenden Zahl der Fälle gleichzeitig appliziert wurden und mit mehreren mathematischen Ansätzen zu folgenden Fragen Stellung zu nehmen:

1. Stimmen die Ergebnisse über Verteilung und Umsatz von markiertem Albumin bei Anwendung von verschiedenen analytischen Methoden überein, und zwar
 - a) nach der Extrapolationsmethode,
 - b) nach der Äquibrations-Zeit-Methode,
 - c) nach der Aktivitätsverteilungs-Verhältnis-Methode,
 - d) bei Anwendung eines Analog-Computers unter Zugrundelegung eines 2 Compartment-Modells.

2. Welchen Einfluß hat das Markierungsverfahren auf Austausch und Umsatz von J^{131} - oder J^{125} -Albumin?
3. Ist der Umsatz und Austausch des Albumins im hohen Lebensalter verändert?
4. Können durch ein Anabolikum (Methenolonäthanat = Primobolan®-Depot) Synthese und/oder Katabolismus von Albuminen beeinflußt werden?
5. Ändert sich durch dieses Anabolikum die Zusammensetzung des Körpers, d.h. die fettfreie Körpermasse (Lean Body Mass), die Zellmasse (CBM) oder der Fettgehalt (TBF) ?

M E T H O D E N

A. Probanden

Im Zeitraum eines Jahres wurden 19 Männer und 37 Frauen im Durchschnittsalter von 76,9 bzw. 77,7 Jahren untersucht. Tab.1 enthält die Diagnosen der Versuchspersonen, ihr Alter, das Körpergewicht (kg), die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG), den Hämatokritwert (HK) und das Hämoglobin (Hb).

Bei diesen 56 Personen wurden insgesamt 91 Albumin-Umsatzuntersuchungen entweder mit einem Isotop oder aber gleichzeitig mit zwei verschiedenen markierten J^{125} -Albumin-Präparationen durchgeführt. Bei 35 Personen wurde 14 Wochen nach Abschluß des ersten Versuches nochmals J^{125} - und/oder J^{131} -Albumin verabfolgt und wie beim ersten Test die Aktivität über einen Zeitraum von 29 Tagen im Blutserum gemessen. Im Intervall zwischen Ende des ersten und Beginn des zweiten Tests erhielten 12 Frauen und 9 Männer eine Gesamtdosis von 1500 mg Primobolan®, d.h. wöchentlich 100 mg. Im gleichen zeitlichen Abstand wurde 9 Frauen und 5 Männern ein Placebo i.m.injiziert.

Name ♂	Alter	Diagnose	KG ₁ kg	KG ₂ kg	BSG ₁ mm n.w.	BSG ₂	HB ₁ g%	HB ₂	Ges.E. ₁ g%	Ges.E. ₂	Protein- urie I II	Anabolk.
Ober.	70	S. D.	70,5	67,7	41/71	16/26	14,9	13,9	7,52	7,21	Ø	P
Schind.	63,5	S.	66,5	66,0	20/47	42/70	15,3	11,2	6,80	7,07	Ø	P
Pötsch.	77,5	S. H.I.	70,5	66,0	22/34	20/32	15,3	13,9	7,05	6,57	Ø	P
Olb.	76	S.	71,0	64,5	1/2	3/11	16,6	16,0	6,85	7,09	Ø	P
Kinsch.	86	S. D.	87,5	76,5	75/111	62/102	11,9	12,0	6,78	6,85	Ø	P
Kühn.	90,5	S.	62,0	66,5	68/94	2/7	14,8	14,2	7,24	6,89	Ø	P
Hoes.	86	A. H.I.	42,0	51,0	19/40	15/34	14,2	14,0	5,29	5,87	++	P
Reim.	83	S.	53,6	49,6	6/11	17/43	13,3	14,0	7,11	6,65	Ø	P
Brieg.	77	A.	60,0	65,5	8/19	6/20	12,5	12,5	5,85	6,46	Ø	P
König.	71	S.	49,0	46,5	38/65	10/24	14,8	13,5	6,83	6,61	+	-
Bröm.	69	S.	46,0	46,5	12/26	8/14	15,5	15,7	6,56	6,49	Ø	-
Ed.	64	S.	68,5	68,0	8/24	14/35	15,1	15,5	6,97	6,88	Ø	-
Bock.	84	S.	54,0	56,4	38/67	24/56	15,5	15,2	7,80	7,26	(+)	-
Joach.	81	S.	60,0	60,5	34/58	14/30	12,6	13,0	7,32	7,09	Ø	-
Mück.	79,5	S.D. +	48,0	-	28/57	-	14,9	-	6,43	-	Ø	-
Lieb.	79	S. +	50,0	-	36/56	-	14,2	-	6,69	-	Ø	-
Röss.	72,5	A. D.+	52,5	-	11/24	-	-	-	7,38	-	Ø	-
Czerw.	69	A. +	48,5	-	-	-	13,9	-	7,18	-	Ø	-
Gie.	82	Ca. H.I.+	68,0	-	21/47	-	11,9	-	6,65	-	++	-

Tab. 1: Aufstellung der Männer und Frauen, bei denen im Laufe eines Jahres ein oder zweimal mit radioaktivem Albumin der Albuminumsatz bestimmt wurde.
Zeichenerklärung am Ende der Tabelle.

Name ♀	Alter, Diagnose	KG ₁ kg	KG ₂	BSG ₁ mm.n.w.	BSG ₂	HB ₁ g%	HB ₂ g%	Ges.E. ₁ g%	Ges.E. ₂	Protein- urie I II	Anabolk.
Gros.	84 S.	58,5	65,0	18/40	42/68	12,6	13,0	6,17	6,18	Ø	-
Syat.	78 A.	50,0	47,0	12/31	5/15	13,1	14,4	6,67	6,47	Ø	-
Lüd.	71 A.	55,0	54,0	16/30	22/38	13,7	14,0	8,03	8,56	Ø	-
Fra.	73 S.	59,0	53,5	23/54	38/58	11,8	12,9	6,37	6,51	Ø	-
Hei.	81 S.	46,0	49,0	43/53	32/51	10,7	10,9	6,65	6,76	-	-
Ber.	88 S. +	43,5	-	19/30	-	14,4	-	6,93	-	Ø	-
Friedr.	84,5 S. D. +	58,3	-	8/18	-	15,1	-	6,56	-	Ø	-
Schob.	75,5 A. D. +	78	-	21/46	-	12,9	-	6,51	-	Ø	-
Still.	72 A. D. +	46,0	-	35/41	-	13,1	-	6,90	-	Ø	-
Lehm.	87,5 S. E.	51,0	-	20/30	-	11,7	-	6,65	-	Ø	-
Blüt.	78 A. D. +	51,5	-	25/48	-	12,1	-	6,15	-	Ø	-
Hah.	85 S. D. +	51,0	-	100/128	-	10,0	-	7,05	-	Ø	-
Schlei.	75 S. +	62,0	-	95/114	-	14,6	-	6,62	-	Ø	-
Albr.	81,5 Tu? +	40,8	-	25/48	-	11,6	-	5,85	-	Ø	-
Paul.	82 S. E	58,0	-	4/8	-	11,9	-	6,88	-	Ø	-
Sand.	94 S.Amau.	45,7	-	4/8	-	14,4	-	6,68	-	Ø	-
Schad.	81,5 A. +	39,0	-	32/65	-	12,2	-	6,70	-	Ø	-

Fortsetzung Tab.1: Zeichenerklärung am Ende der Tabelle

Name ♀	Alter	Diagnose	KG ₁ kg	KG ₂	BSG ₁ mm n.w.	BSG ₂	HB ₁ g%	HB ₂ g%	Ges.E. ₁ g%	Ges.E. ₂ g%	Protein- urie I II	Anabolk.
Fried.	76	A.	59,1	61,0	30/65	15/30	12,8	13,7	6,67	6,32	Ø	P
Wies.	87	A.	49,6	50,0	9/12	30/65	12,6	-	7,83	7,51	Ø	P
Sand.	74	M.S.	53,0	52,0	4/6	12/24	12,8	14,1	5,78	6,10	Ø +	P
Sicht.	87,5	S.	63,0	61,5	24/52	19/32	14,9	16,2	6,87	6,72	Ø	P
Thied.	78	A.	77,0	74,0	20/40	5/19	12,6	13,5	7,10	7,12	Ø	P
Köck.	78	S.	64,0	59,5	12/29	7/20	13,3	15,5	7,0	6,75	Ø	P
Giels.	76	S.	53,0	50,0	24/43	25/39	12,0	12,2	6,48	6,80	Ø	P
Klos.	80	S.	52,0	53,6	9/19	5/15	14,3	13,5	6,75	6,69	Ø +	P
Neum.	71	S.	63,4	63,5	40/62	50/75	14,1	15,3	6,21	6,43	Ø	P
Wink.	90	S.	41,0	40,0	21/40	26/42	14,2	14,6	7,57	7,72	Ø	P
Wolf	83,5	S. D.	49,5	44,5	21/28	32/57	13,3	13,9	5,79	5,99	Ø +	P
Meier	66	A.	56,0	49,5	15/37	19/39	11,5	13,1	6,46	6,46	Ø	P
Will.	61	S. D.	62,6	64	6/21	5/10	14,7	14,0	6,98	6,84	(+)	-
Schild.	78	A. D.	52,5	58,3	26/63	15/26	13,0	12,2	6,46	6,37	(+)	-
Gross	80	S. A. mau.	68,0	73,0	6/19	9/28	15,1	14,9	7,76	7,7	Ø	-
Herm.	61	A. D.	74,0	71,0	48/60	47/75	15,1	14,4	7,63	7,51	Ø (+)	-

Fortsetzung Tab.1: Zeichenerklärung am Ende der Tabelle

Name	Alter	Diagnose	KG ₁	KG ₂	BSG ₁ mm n.W.	BSG ₂	HB ₁ g%	HB ₂ g%	Ges.E. ₁ g%	Ges.E. ₂	Protein- urie I II	Anabolik.
Neum.	77	S. D. +	52,5	-	20/38	-	14,4	-	7,09	-	Ø	-
Frei.	89,5	S. D. +	34,4	-	15/38	-	13,7	-	6,99	-	-	-
Duw.	76	S. V	56,5	-	11/25	-	13,7	-	6,13	-	Ø	-
Die.	76	A. V	44,0	-	43/72	-	13,3	-	6,54	-	Ø	-

Tab.1:

Aufstellung der Männer und Frauen, bei denen im Laufe eines Jahres ein- oder zweimal mit radioaktivem Albumin der Albuminumsatz bestimmt wurde.

Die Tab.enhalt Lebensalter, Gewicht, BSG-Wert, Hb-Wert, Ges.E.-Wert, Urinbefund einer Proteinurie und Diagnose:

S = Sklerose; P = Primobolan®-Therapie

D = Diabetes;

A = Apoplexie;

H.I. = Herzinfarkt;

Ca. = Carcinom;

Amau. = Amaurose;

Tu. = Tumor.

E = Entlassung

V = Verlegung

+ = verstorben.

Dem Untersucher war nicht bekannt, welche Versuchspersonen Primobolan® oder Placebo erhalten hatten. Bei 21 Versuchspersonen wurde nur einmal der Albumin-Umsatz bestimmt. Exitus letalis, Verschlechterung des Allgemeinzustandes oder Entlassung aus dem Hospital schlossen eine zweite Untersuchung aus.

B) Chemische Methoden

- | | | |
|----|--------------------|--|
| a) | Gesamt-Eiweiß: | Biuret-Methode |
| b) | Elektrophorese: | GRASSMANN u. HANNING |
| | Träger: | Azetatfolie (Fa. Sartorius) ; |
| | Farbstoff: | Amidoschwarz |
| c) | Hämatokrit: | Wintrobe-Röhrchen; 3000 RPM
für 30 Min. |
| | Korrekturfaktor: | 0,96 (GREGERSEN) |
| d) | Hämoglobin: | Ferro-Cyanid-Methode |
| e) | Kreatinin im Harn: | POPPER-MANDEL-MEYER |
| f) | BSG: | WESTERGREN |
| g) | Urinprotein: | Sulfosalicylsäure. |

C) Messung der Body-Composition

Gesamtwasser (TBW): Zusammen mit dem markierten Albumin erhielten die Versuchspersonen (VP) 200 μ C THO. Das Serumwasser wurde nach vorheriger Enteiweißung mit TCA im Glycerinbad bei 130°C destilliert und 1 ml Destillat nach Zugabe von 14 ml Scintillator (Naphthalin, PPO 2,5 Diphenyloxazol, Dimethyl-POPOP 1,4 - bis -2-(5-Methyl-5-Phenyl - oxazolyl)-Benzol (Scintillation Grade) und Dioxan (für Chromatographie) im Tri-Carb gemessen.

Im Blutserum wurde die Aktivität von Tritiumwasser bis zum 18.Tag verfolgt. Durch Extrapolation der 10- und 24-Stunden-Aktivität des Serums auf den Zeitpunkt t_0 wurde aus der Aktivität zum Zeitpunkt t_0 (% D/l) und verabfolgter Dosis (100 %/l) das Gesamtkörperwasser bestimmt. Aus der Abfallkonstante ($k\% \cdot d^{-1}$) und dem Gesamtwasser (TBW/l) wurde der Wasserumsatz (l/Tag) ermittelt.

D) Extrazellularflüssigkeit (EZF)

Das extrazelluläre Verteilungsvolumen wurde mit NaSCN (Dosis = 1200 mg) bestimmt. Die Thiocyanat-Konzentration wurde durch Zugabe von REISSNER'schem Reagenz im BECKMAN-Spektralphotometer bei 450 nm gemessen. Der Errechnung des extrazellulären Verteilungsvolumens wurde der durch den 10- bis 24-Stundenwert extrapolierte t_0 -Wert zugrundegelegt:

$$EZF(1) = \frac{\text{injizierte Dosis 1200 mg}}{\text{mg/l Serum zum Zeitpunkt } t_0}$$

Da etwa 15 % des Thiocyanats in die Zellen eintreten, ist eine Korrektur des extrazellulären Verteilungsvolumens mit dem Faktor 0,85 erforderlich (DISSMANN und Mitarb.)

E) Nomenklatur

1. Gesamtkörperwasser (TBW)
2. Lean body mass (LBM) = fettfreie Körpermasse
3. Zellmasse (CBM)
4. Total body solids (TBS)
5. Fettfreie body solids (FFS)
6. Bindegewebe und Skelett (BONE)

7. Gesamtkörperfett (TBF)
8. Intrazellulärwasser (ICW)
9. Extrazellulärflüssigkeit (EZF)

Berechnung der Body-Composition

$$\text{zu 1) } \underline{\text{TBW}} (1) = \frac{\% \text{ Dosis Tritiumwasser}}{\% \text{ Dosis/l zum Zeitpunkt } t_0}$$

zu 2) LBM

Die fettfreie Körpermasse kann aus dem TBW errechnet werden.

$$\text{LBM (kg)} = \frac{\text{TBW (l)}}{0,72}$$

Der Faktor 0,72 berücksichtigt, daß die fettfreie Körpermasse zu 72% aus Wasser besteht (MOORE und Mitarb., DISSMANN und Mitarb.)

zu 3) CBM = Zellmasse

$$\text{CBM (kg)} = \frac{\text{TBW} - \text{EZF}}{0,7} = \frac{\text{ICW}(1)}{0,7}$$

Der Wassergehalt von 1 kg Zellmasse beträgt im Mittel 70%.

zu 4) TBS = Total body solids

$$\text{TBS (kg)} = \text{Körpergewicht (kg)} - \text{TBW}(1)$$

zu 5) FFS = Fettfreie body solids

$$\text{FFS (kg)} = \text{TBS} - \text{TBF (kg)}$$

zu 6) BONE = Bindegewebe und Skelett

$$\text{BONE etc. (kg)} = \text{FFS (kg)} - \text{CBM (kg)} - \text{ICW (l)}$$

zu 7) TBF = Gesamtkörperfett

$$\text{TBF (kg)} = \text{Körpergewicht (kg)} - \text{LBM (kg)}$$

Die Bestimmung der Körperzusammensetzung und die Messung des Albumin-Umsatzes wurden gleichzeitig bei 42 Personen durchgeführt. Bei 10 Personen wurden diese Messungen zweimal vorgenommen. Bei sechs von diesen 10 VP erfolgten diese Bestimmungen vor und nach Gabe von Primobolan®, bei vier VP vor und nach Verabfolgung eines Placebo.

Die Ergebnisse der Albuminumsatzuntersuchung wurden auf die fettfreie Körpermasse (LBM) und auf die Zellmasse (CBM) bezogen.

F) Radioaktives Albumin

Um die optimale radioaktive Albumin-Präparation für die Bestimmung des Albuminumsatzes bei alten Menschen herauszufinden, wurde in Vorversuchen nach vier verschiedenen Methoden mit J^{131} oder mit J^{125} markiertes Human-Albumin der Behring-Werke verwendet.

Markierungsverfahren

1. J^{131} - oder J^{125} -Albumin: Methode FRANCIS
im Text abgekürzt als J^{131} -oder J^{125} -FRA-Alb.
2. J^{131} - oder J^{125} -Albumin: Chloramin-T-Methode
(HUNTER) = J^{131} -oder J^{125} -CAT-Alb.
3. Stoffwechselalbumin der Fa.Hoechst = J^{131} -HOE-Alb.
4. J^{131} -RISA der Fa.Hoechst = J^{131} -RISA.

Die Präparationen 1) und 2) wurden in der nuklearmedizinischen Abteilung des Klinikums Steglitz hergestellt⁺⁾ .

⁺⁾ Für die Überlassung der Präparationen danken wir Herrn Prof.Dr.K.OEFF

Die genannten Präparationen 1) bis 4) besaßen folgende spez. Aktivitäten und folgende mol.J⁺: mol.Albumin-Relation:

1.	2,0	/uC/mg Alb.	0,32 - 1,05 mol.	Jod/mol/Alb.
2.	48,7	" " "	6,34 - 6,57 "	" " "
3.	4,63	" " "	0,23	" " "
4.	102,0	" " "	0,25	" " "

s.auch Tab.10 S. 37

Bei Markierung des Albumins mit J¹³¹ oder J¹²⁵ nach der HUNTER'schen Methode ist darauf zu achten, daß nicht zu hohe oder zu niedrige Chloramin-T-Konzentrationen verwendet werden. Hohe Konzentrationen denaturieren das Protein. Bei zu niedriger Konzentration kommt es zu keiner, oder aber nur zu einer nicht voraussagbaren unterschiedlichen Markierung des Albumins. Grundlage dieser Methode ist, daß die Rate, mit der sich Jod mit dem Protein verbindet, vom Redox-Potential des Reaktionsgemisches abhängt. In einer speziellen Untersuchungsreihe wird der Einfluß dieses Markierungsverfahrens auf den Umsatz von J¹²⁵CAT-Alb. diskutiert.

Applikation von radioaktivem Albumin

Am Tage vor Applikation des aktiven Albumins erhielten die VP zur Blockierung der Schilddrüse 3 x 20 Tropfen Lugol'scher Lösung bei zweimaliger wöchentlicher Wiederholung während der Versuchsdauer. Die applizierte Radioaktivität betrug pro Dosis und pro Isotop 50 μ C. (0,5 - 25 μ g) Albumin.

Blutentnahmen

Vor der Injektion des markierten Albumins und der anderen Testsubstanzen wurde eine Blutprobe für die Messung des Leerwertes entnommen. Weitere Blutentnahmen erfolgten nach

Applikation des markierten Proteins nach 20, 40 und 60 Minuten, dann nach 12 und 24 Stunden. In der ersten Woche wurden täglich, in den folgenden drei Wochen an jedem zweiten Tag je 10 ml Blut entnommen.

Messung der Aktivität in den Serumproben

In 2 ml Serum wurden mit dem Meßgerät der Fa. Picker bzw. nach anschließender Fällung des Proteins (20 %iger Trichloressigsäure - TCA) im Eiweißniederschlag die Aktivität gemessen. Im gesammelten Urin, bei sechs alten und vier jüngeren Männern, wurde quantitativ während der 4-wöchentlichen Versuchsdauer ebenfalls die Aktivität bestimmt. Durch die tägliche Messung der Kreatinin-Konzentration im 24-Stunden-Harn wurden beim Urinsammeln entstehende Volumen - und somit Aktivitätsverluste ausgeglichen. Die Aktivität wurde in 2 ml des Tagesurins bestimmt. Wurden gleichzeitig 2 Tracer verabfolgt, dann war es erforderlich, die 12,5 %ige Einstrahlung von J^{131} in den J^{125} -Kanal zu berücksichtigen und die eingestrahlteten Impulse des J^{131} vom J^{125} zu subtrahieren.

Bezugsgrößen

Die im Serum oder im Urin gefundene Aktivität wurde auf einen Vergleichsstandard (100 % Dosis/l) bezogen, der täglich zur Bestimmung der physikalischen Halbwertszeit des Isotops während der Versuchsdauer von über 29 Tagen gemessen wurde.

Vergleichsstandard

Von der zur Injektion kommenden J^{131} -oder J^{125} -Albumin-Lösung wurden 0,1 oder 0,2 ml in 100 bzw. 200 ml 5 %iger Humanalbumin - Lösung verdünnt und die Aktivität in

2 ml flüssig bzw. nach Proteinfällung mit TCA im Niederschlag gemessen. Die Impulse wurden mit den Volumina der injizierten radioaktiven Albuminpräparationen multipliziert und auf ein Volumen von 1 l bezogen (Impulse/l = 100 % Dosis/l). Von der Gesamt-Dosis (Impulse/l) wurden die Impulse subtrahiert, die nach der Injektion noch in der kalibrierten Spritze verblieben. Die in den Serumproben gefundene Aktivität wurde auf diesen Standard bezogen und in % D/l bzw. als spez. Aktivität = $\frac{\% \text{ Dosis}}{\text{g Alb.}}$ angegeben.

Die während der Versuchsperiode durch den Blutentzug entnommene Aktivitätsmenge betrug nicht mehr als 2 bis 3% der Dosis, sie wurde bei der Analyse der Meßdaten mit berücksichtigt.

Analyse der Meßdaten:

Messung des Plasma- und Gesamt-Verteilungsvolumens von Jod-Albumin mit der Extrapolationsmethode (EPM).

Die Radioaktivität (% D/l) oder die spez. Aktivität wurden auf halblogarithmischem Raster als Funktion der Zeit aufgetragen. Für die Plasmavolumenbestimmung wurden die Meßwerte nach 20, 40 und 60 Min. auf den Zeitpunkt t_0 extrapoliert und aus Aktivität (t_0) und applizierter Dosis das Plasmavolumen und mit dem korrigierten Hämatokrit (HK Vol% x 0,96) das Blutvolumen berechnet (BV).

$$BV (l) = \frac{Pl (l)}{1-HK (Vol\%)}$$

Nach der Injektion fiel bis zum Ende der ersten Woche die Aktivitätskurve rasch ab, um dann in einen langsamen Abfall überzugehen. Nach Einstellung eines Fließgleichgewichtes wurde durch die Meßpunkte zwischen dem 7. und 28.Tag eine Gerade gelegt und diese auf den Zeitpunkt t_0 verlängert. Aus der Aktivität der Exponentialen(1) zum Zeitpunkt t_0 und der applizierten Dosis wurde das Gesamtverteilungsvolumen (ges.VV in l) für die markierten Albumin-Präparationen berechnet. Die Plasma-Aktivität der extrapolierten Geraden (Exponentiale 1) wurde dann graphisch und die Differenzen zur Konstruktion einer weiteren 2.Kurve (Exponentiale 2) verwendet. Da diese zweite abgeleitete Kurve in ihrem Anfangsteil ebenfalls nicht linear verlief, wurde nach erneuter Extrapolation die graphische Subtraktion wiederholt und eine dritte abgeleitete Kurve erhalten (Exponentiale 3), die in fast allen Fällen linear verlief.

Abb. 1 zeigt die Analyse einer Kurve von J^{131} -FRA-Alb. Der Grad der Abnahme der Exponentialen 1 wird durch den Abbau des austauschbaren Albumins bedingt. Unter steady-state-Bedingungen ist der Abbau gleich der Albumin-Synthese. Die Exponentialen 2 und 3 geben die Geschwindigkeit des Abstromes von markiertem Albumin in zwei extravaskuläre Compartments an. S. auch Seite 50, Absatz 2

Renale Aktivitätsausscheidung

Das beim Abbau des Albumins freiwerdende radioaktive Jodid wird zu 98% (BERSON und Mitarb.) über die Nieren ausgeschieden. Bei 10 VP konnte der Urin quantitativ gesammelt werden. Die tägliche ausgeschiedene Aktivität (% D) wurde in die Mitte des Tages auf halblogarithmischen Raster aufgetragen und eine Summenkurve gebildet.

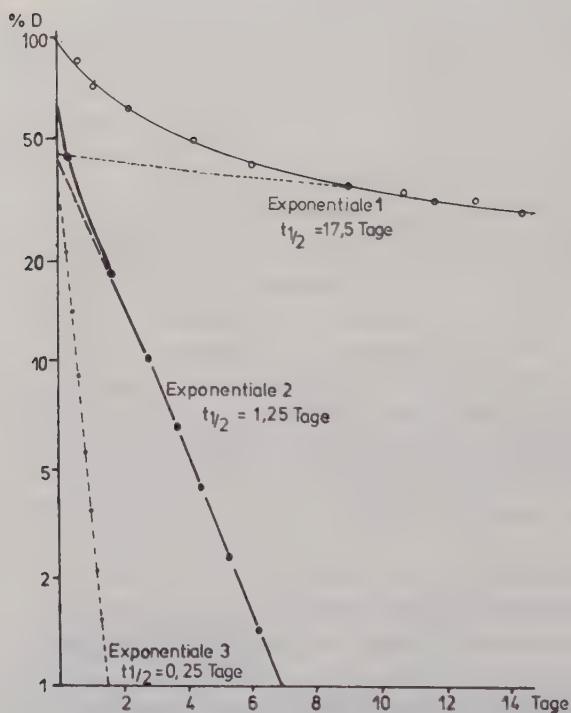


Abb.1: Analyse der im Plasma gefundenen Meßdaten für J^+ Albumin in %/Dosis nach der Extrapolationsmethode. Die Abb. enthält die Halbwertszeiten ($t_{1/2}$) in Tagen für die 3 Exponentialen.

Die Differenz zwischen applizierter Dosis und dieser Summenkurve ergab die im Körper jeweils verbliebene Menge an markiertem Albumin, die im Text als "% Dosis retained" bezeichnet wird.

Bestimmung des TEA (totale exchangeable Albumin), des intravaskulären (IVA) und des extravaskulären (EVA) Albumins

Das austauschbare Albumin (TEA) wurde auf vier verschiedenen Wegen bestimmt.

1. Mit der Extrapolationsmethode (EPM) nach STERLING (1951).
2. Mit Hilfe der Verteilungskurve (VK) nach BERSON und Mitarb. (1952).
3. Mit der Äquilibrations-Zeit-Methode (EZM) nach CAMPBELL und Mitarb. (1956), McFARLANE (1957).
4. Nach der Aktivitäts-Verteilungs-Verhältnis-Methode (AVVM) nach CAMPBELL und Mitarb. (1956).

Die Methoden 2) bis 4) können nur dann angewendet werden, wenn quantitativ der Urin gesammelt wird.

Zu 1) Mit der Extrapolationsmethode gelingt die Bestimmung des TEA am einfachsten. Folgende Voraussetzungen müssen dafür jedoch erfüllt werden:

1. Die Messung der Aktivität im Blutserum muß mindestens über einen Zeitraum von 28 Tagen erfolgen.

Wird hingegen die Aktivität im Blutserum nur über einen kurzen Zeitraum von z.B. 10 Tagen verfolgt, dann werden bei der Extrapolationsmethode noch Meßpunkte vor Abschluß der intra- und extravasalen Verteilung des aktiven Albumins mitberücksichtigt und die Tangente zu steil angelegt. Als Ergebnis wird dann ein zu kleines TEA bestimmt.

2. Es müssen steady-state-Bedingungen bestehen, d.h. in der Kost dürfen keine Kalorienveränderungen vorgenommen, noch dürfen Corticosteroide verabfolgt werden. Während der Untersuchung sollten keine Infektionskrankheiten auftreten, die den Albuminumsatz beeinflussen.

Das TEA, das EVA und das IVA wurden folgendermaßen berechnet:

$$\begin{aligned} \text{TEA (g)} &= \text{Gesamtverteilungsvolumen (l) von } ^{131}\text{I-Alb.} \\ &\quad \text{mal Plasma-Albumin g/l} \\ \text{EVA (g)} &= \text{TEA (g)} - \text{IVA (g)} \\ \text{IVA (g)} &= \text{Plasmavolumen (l) mal Albumin g/l.} \end{aligned}$$

Zu 2) Bestimmung des TEA aus der Verteilungskurve (VK)

Die Verteilungskurve erhält man, wenn die Plasmaaktivität (% D/l) in % der im Körper retinierten Dosis errechnet wird.

$$\text{VK \% / l} = \frac{\% \text{ D/l im Plasma}}{\% \text{ D retained}} \times 100.$$

Nach vollständiger Durchmischung des markierten Proteins im intra- und extravaskulären Albuminpool verläuft die VK vom 5. bis 6. Tag ab parallel zur Zeitachse (Abb. 2)

Bei kompletter Harngewinnung wird die VK nur durch Änderungen im Albumin-Abbau beeinflusst.

Durch Subtraktion des rasch abfallenden Kurvenanteils von der Geraden können zwei Exponentiale abgeleitet und die Kurve folgendermaßen mathematisch analysiert werden:

$$P = A e^{\lambda - at} + B e^{\lambda - bt} + C e^{\lambda - ct}$$

Darin bedeutet $P = \frac{\% \text{ D/l im Plasma}}{\% \text{ D retained}}$

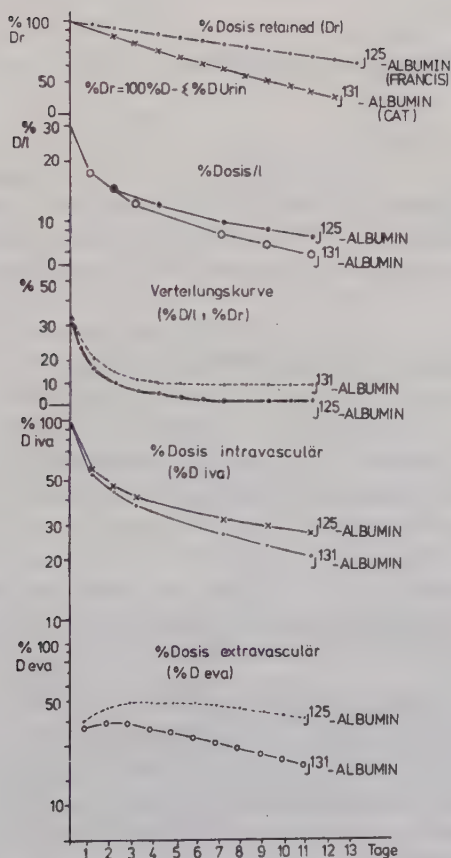


Abb.2: Abstrom von J^+ Albumin aus der Blutbahn (%D IVA), sein Übertritt in den Extravasalraum (%D EVA), seine absolute Menge im Körper (%D ret.) und die Verteilungskurve (%D/l:%Dr).

λ_a und λ_b sind Austauschraten zwischen Plasma und zwei extravaskulären Compartments.

A, B und C sind die Koeffizienten, die aus den abgeleiteten Regressionsgeraden am Schnittpunkt mit der Ordinate erhalten werden.

$$Ae^{-\lambda_{at}}; Be^{-\lambda_{bt}}; Ce^{-\lambda_{ct}}$$

$$A_t = t_0; P = P_0.$$

$$P_0 = A + B + C.$$

Im Verteilungsgleichgewicht beträgt der Anteil der Plasma-Aktivität an der Gesamt-Aktivität $\frac{C}{P_0}$ und der Anteil des extravaskulären Jod-Albumins am Ges. Jod-Albumin $\frac{A + B}{P_0}$.

Das gesamt-austauschbare Albumin TEA kann folgendermaßen berechnet werden: $TEA (g) = IVA \times \frac{P_0}{C}$.

$$\text{Beispiel: } P_0 = 30, C = 15, IVA = 150 \text{ g; } \frac{P_0}{C} = 2.$$

$$TEA = 150 \text{ g (IVA)} \times 2 = 300 \text{ g.}$$

Zu 3) Bestimmung des TEA aus der Äquilibrations-Zeit-Methode (EZM).

Nach CAMPBELL und Mitarb. (1956) und McFARLANE (1957) kann das Verhältnis von extra- zu intravasalem Albumin zum Zeitpunkt der maximalen extravaskulären (EVA) Aktivität von Jod-Albumin bestimmt werden. Die spezifische Aktivität des J^{+} -Albumins in der Extravaskulärflüssigkeit und im Plasmaraum ist dann identisch. Der Nettotransfer ist Null. Dieser Methode liegt ein 2-Compartment-Modell zugrunde, bei dem Synthese und Abbau ausschließlich im Plasmaraum erfolgen.

Zu 4) Aktivitäts-Verteilungs-Verhältnis-Methode.

Mit der von CAMPBELL und Mitarb. (1956) beschriebenen Aktivitäts-Verteilungs-Verhältnis-Methode (AVVM) kann ebenfalls das Verhältnis von EVA : IVA und somit das TEA bestimmt werden.

$$\text{EVA:IVA} = \frac{\text{Ausscheidungsrate \% / Tag} - \text{Abbaurrate \% / Tag}}{\text{Abbaurrate \% / Tag}}$$

In dieser Formel ist die Ausscheidungsrate aus der J^+ -Plasmaclearance $C_{IVA} = \frac{\% \text{ Dosis Urin}}{\% \text{ Dosis IVA}}$

und die Abbaurrate von J^+ -Albumin aus $\frac{0,693}{t/2}$ bestimmt worden.

Voraussetzung für diese Formel ist ein 2-Compartment-System mit gleicher spezifischer Aktivität nach abgeschlossener Verteilung.

Die genannten Verfahren erfordern bis auf die erste - die Extrapolationsmethode - ein komplettes Sammeln des Harnes. Dies ist bei älteren Menschen - wie schon betont - meist nicht möglich. Voraussetzung für die Messung des TEA bei Anwendung aller Methoden ist eine exakte Plasmavolumenbestimmung. Da das extravaskuläre Albumin aus der Differenz von retinierter Dosis (100% Dosis - % Dosis-Urin) und dem intravaskulären Albumin bzw. aus Gesamtalbumin (ges.V.V.(1) · Plasmaalbumin g/l) minus dem intravaskulären Albumin berechnet wird, muß bei Fehlbestimmungen der intravaskulären Albuminmenge auch das extravaskuläre und das Gesamt-Albumin falsch bestimmt werden.

Bestimmung des Albuminumsatzes

Der Albumin-Umsatz wurde auf drei verschiedenen Wegen ermittelt:

1. aus dem Produkt der Abstromrate (k_1) der Exponentialen 1 und dem TEA (g),

$$\text{Abbau (g)/Tag} = k_1 \text{ \%/Tag} \times \text{TEA g}; k_1 \text{ \%/Tag} = \frac{0,693}{\text{HWZ}} \times 100$$
2. aus der J^+ Plasmaclearance C_{IVA} %/Tag des radioaktiven Albumins und
3. aus der J^+ Clearance der im Körper retinierten Jod Albumin-Menge ($C_{\text{Dos.ret.}} \text{ \%/Tag}$).

Bei den Clearance-Methoden wird die täglich im Urin ausgeschiedene radioaktive Jodid-Menge in Beziehung zur zirkulierenden Aktivität im Plasma (I) oder zu der noch im Körper retinierten Dosis (II) gesetzt und die Abbaurate berechnet.

$$\text{I. } C_{IVA} \text{ \%/Tag} = \frac{\% \text{ Dosis Urin}}{\% \text{ Dosis IVA}} \times 100$$

oder

$$\text{II. } C_{\text{Dos.ret.}} \text{ \%/Tag} = \frac{\% \text{ Dosis Urin}}{\% \text{ Dosis ret.}} \times 100$$

Der absolute Albuminabbau in g/Tag ergibt sich dann nach folgenden Formeln:

$$\text{I. Alb.Abbau g/die} = IVA \text{ (g)} \times C_{IVA} \text{ \%/Tag}$$

$$\text{II. Alb.Abbau g/die} = \text{TEA (g)} \times C_{\text{Dos.ret.}} \text{ \%/Tag}$$

Bestimmung des Albuminaustausches und des Albumin-Umsatzes mit Hilfe des Analog-Computers.

Durch die Simulation der im Plasma gemessenen Aktivität (% Dosis) wurden mit dem Analog-Computer drei Geschwindigkeitskonstanten k_1 , k_2 , k_3 ermittelt. Ziel der Auswertung war es, kinetische Parameter aus den Blutspiegelkurven zu ermitteln, die den Austausch und Umsatz des Albumins eindeutig zu charakterisieren gestatten. Hierfür bot sich das einfachste pharmakokinetische Modell an, bei dem die Kinetik durch drei Geschwindigkeitskonstanten erster Ordnung erfaßt wird, und zwar durch die Geschwindigkeitskonstanten des Abflusses zum extravaskulären Raum (k_1), die des Rückflusses zum Blut (k_2) und die des Abbaues (k_3).

In diesem Modell bedeutet B = Menge der Aktivität im Blut
 G = Menge an Aktivität im Gewebe
 M = abgebaute Menge von J⁺Albumin.

Die dem Modell entsprechenden Zeitgleichungen lauten:

$$\frac{dB}{dt} = k_2 \times G - (k_1 + k_3) \times B; \quad \frac{dG}{dt} = k_1 \times B - k_2 \times G;$$

$$\frac{dM}{dt} = k_3 \times B.$$

B, G und M sind zeitlich variable Mengen bezogen auf die gesamtinjizierte Menge $B_0 = 100\%$ der Dosis.

Die Werte dieser variablen Mengen können nur zwischen 0 und 100% bzw. zwischen 0 und 1 liegen. Eine besondere Normierung für die Behandlung auf dem Analog-Computer erübrigt sich somit. Da der simulierbare Vorgang auf dem Analog-Computer jedoch nicht in der Echtzeit t ablaufen kann, sondern nur in einer gerasterten Zeit, muß t auf eine Computer-Zeit t umgerechnet werden: $t = \beta \cdot t$.

Für die Simulation wurde der Zeitfaktor $\beta = \frac{1}{86400} = 1,157 \cdot 10^{-5}$ gewählt, d.h. 86400 sec in Echtzeit wurden zu einer Sekunde in Computerzeit gerastert. Um von obigen Gleichungen zu computergerichten Gleichungen zu gelangen, mußte dt durch dt⁻ ersetzt

werden. Das hat zur Folge, daß die Geschwindigkeitskonstanten k durch den Zeitfaktor β dividiert werden müssen.

$$\frac{k}{\beta} = \alpha$$

Die α -Werte sind nun Geschwindigkeitskonstanten, die durch Kombination von Potentiometerwerten α' (0 - 1) und Eingangsbewertungen b (1 oder 10) an den Integrierern eingestellt werden können.

$$\alpha = \alpha' \cdot b.$$

Den drei Geschwindigkeitskonstanten entsprechenden α -Werte α_1 , α_2 , α_3 wurden nun am Computer solange variiert, bis die experimentelle Blutspiegelkurve mit der simulierten Blutspiegelkurve übereinstimmte. Die gefundenen α -Werte wurden entsprechend der obigen Beziehung in k -Werte umgerechnet.

Im folgenden Schaltbild (Abb.3) sind die α -Werte neben jene Potentiometerwerte gesetzt, mit deren Hilfe sie eingestellt werden. Im Falle eines Verteilungsgleichgewichtes zwischen B und G drückt das Verhältnis $k_1 : k_2$ direkt die Mengenverhältnisse von G zu B aus.

$$k_1 \cdot B = k_2 \cdot G;$$

$$\frac{k_1}{k_2} = \frac{G}{B}$$

Außerdem wurden die aus dem linearen Teil der logarithmischen Darstellung der Blutspiegelkurven ermittelten k -Werte für den Albumin-Abbau rechnerisch bestimmt. Nach Einstellung eines steady state verläuft die Abnahme des Blutspiegels und die der gesamten noch im Körper verbliebenen Menge ($B_0 - M$) nach einer Gleichung erster Ordnung.

$$\frac{dB}{dt} = -k_e \cdot B; \quad \frac{d(B_0 - M)}{dt} = k_e \cdot (B_0 - M); \quad \frac{dM}{dt} = k_e \cdot (B_0 - M)$$

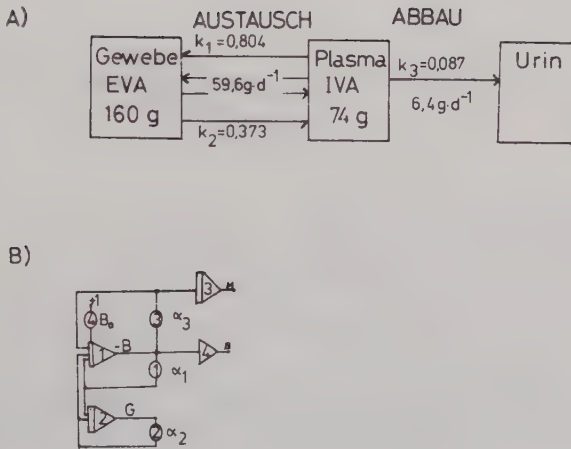


Abb.3: Compartmentmodell (A) zur Beschreibung des Umsatzes von J^+ -Albumin und Schaltbild (B) zur Berechnung am Analog-Computer.

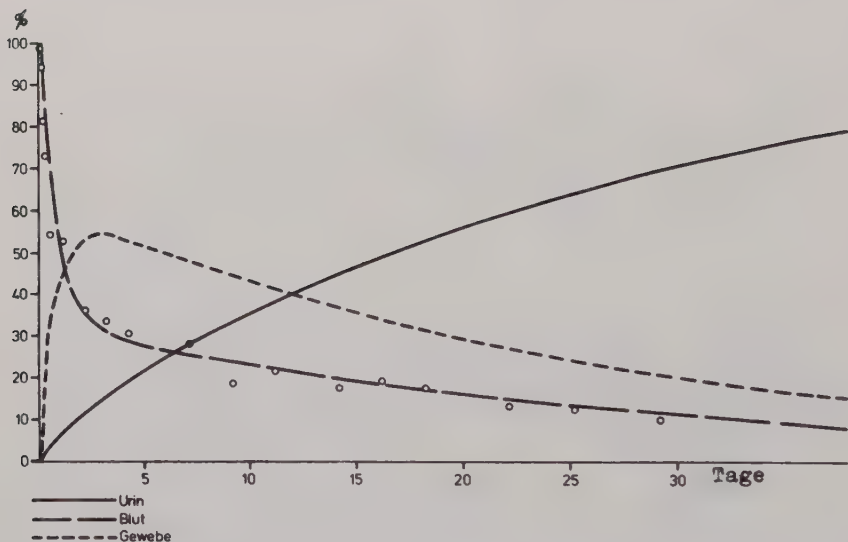


Abb. 3a: Darstellung der mit dem Analog-Computer simulierten J^{131} -Albuminmenge im Blut, im Extrazellularraum sowie der mit dem Urin ausgeschiedenen J^{131} -Menge in % Dosis.

Unter der Voraussetzung eines Verteilungsgleichgewichtes, bei dem k_2 sehr groß sein muß, erhält man folgende Formel für die Berechnung von k_e aus k_1 , k_2 und k_3 :

$$1. \quad k_e = \frac{k_3}{1 + \frac{k_1}{k_2}} \quad \text{für } k_2 \gg k_3$$

$$2. \quad k_e = \frac{k_3}{\frac{k_1 + k_3}{k_2}}$$

$$3. \quad k_e = \frac{k_3}{1 + \frac{k_1 + k_3}{k_2}} \quad \text{für } k_2 \leq k_3$$

Das k_e der Formel 3, das den Abbau angibt, wurde mit der Abstromrate k_1 der Extrapolationsmethode (EPM) verglichen.

Ergebnisse

Entsprechend der eingangs aufgeführten Fragestellung sollen im 1. Teil der Arbeit die mit verschiedenen Auswertungs- Methoden gefundenen Resultate des Umsatzes von Jod-Albuminen miteinander verglichen werden. Es kam darauf an herauszufinden, wie groß die Abweichungen bei der Bestimmung des TEA, des EVA, des IVA und des Albumin-Abbaues bei Zugrundelegung der Extrapolationsmethode (EPM) und des Analog-Computers sind. Es mußte abgeklärt werden, ob mögliche Differenzen in den erhaltenen Ergebnissen ursächlich durch die analytischen Methoden oder aber durch ein unterschiedliches Verhalten des markierten Albumins im Körper selbst bedingt werden.

Abhängigkeit der Größe des TEA von den analytischen Methoden

Wie dargelegt, wird bei der Extrapolationsmethode das austauschbare Albumin aus dem Produkt von Gesamt-Verteilungsvolumen und Serum-Albuminkonzentration berechnet. Mit diesem analytischen Verfahren wurden stets höhere austauschbare Albuminmengen als mit dem Analog-Computer bestimmt. Für die Beurteilung der analytischen Methode wurden alle Ergebnisse von 81 Albuminumsatz-Untersuchungen von J^{125} -CAT-Alb. zusammengefaßt. Dabei handelt es sich auch um Meßergebnisse, die zu verschiedenen Zeitpunkten bei einer zweiten Untersuchung bei ein und denselben Versuchspersonen erhoben wurden. Im Durchschnitt lag das mit Hilfe des Analog-Computers bestimmte TEA bei $80 \pm 7,8$ % des mit der EPM bestimmten TEA. Auch bei 43 Untersuchungen mit J^{131} -FRA- oder HOE-Alb. wurde mit dem Analog-Computer nur $82,1 \pm 7$ % TEA nachgewiesen. Bei einer konstanten Abweichung von 18 bis 20 % zwischen den beiden analytischen Verfahren kann gefolgert werden, daß entweder mit dem Analog-Computer das extravaskuläre Albumin um diesen Betrag zu niedrig oder aber mit der Extrapolationsmethode zu

hoch bestimmt wird.

Da statistisch die Mittelung der Meßergebnisse nicht korrekt ist, wurde der Vergleich für die beiden Meßverfahren von Männern und Frauen und für verschiedene Meßperioden getrennt aufgeführt. In den Tab.2 und 3 a/b sind die Daten dieser analytischen Studie für die Patienten der Vorperiode, der Placebo- bzw. Primobolan®-Phase aufgeführt. Auch dieser Vergleich der Ergebnisse der EPM- bzw. der Analog-Computer-Methode zeigt, daß stets mit der EPM höhere austauschbare Albuminmengen gefunden wurden. Die Differenzen im TEA sind nicht auf verschieden große intravaskuläre Albuminmengen zu beziehen. Die intravaskulären Albumin-Mengen waren für beide analytischen Verfahren in etwa identisch. Mit J^{131} FRA- oder HOE-Alb. wurde allerdings ein etwas größeres PLV und somit auch eine größere IVA-Menge ($103 \pm 8,5 \%$) als mit J^{k25} CAT-Alb. gefunden, was jedoch keinen Einfluß auf die Differenzen der beiden analytischen Verfahren hat. Bei etwa identischen IVA müssen die Unterschiede im TEA durch die beiden analytischen Verfahren also selbst bedingt werden.

Auch der Vergleich der EVA:IVA-Relation von zwei Jod-Albumin-Präparationen (Tab.4,S.27) zeigt, daß mit dem Analog-Computer ein um 31 bzw. um 27 % niedrigeres extra- und intravasales Albumin-Verhältnis bestimmt wird als mit der Extrapolationsmethode.

Auch bei der exakten Aufgliederung der Meßergebnisse auf Männer und Frauen zu verschiedenen Versuchsperioden und -bedingungen zeigt sich in etwa die gleiche Abweichung zwischen beiden Verfahren für die EVA:IVA-Relation nach Applikation von verschieden markiertem radioaktiven Albumin (Tab.5; S.28).

Isotop 1 (J^{131} oder J^{125} -FRA-Alb.)

	Vorperiode		Placebo	Primobolan	Placebo	Primobolan
	♂	♀	♂	♀	♂	♀
TEA						
n =	19	37	5	9	11	12
EPM	241	211	190	224	186	196
	+36	+35	+46	+29	+40	+28
Analog-Comp.	183	168	153	192	142	151
	+35	+39	+50	+34	+29	+22
p	$\leq 0,01$	$\leq 0,01$	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$	$\leq 0,01$	$\leq 0,01$
Analog	75,9	79,6	80,5	85,7	76,3	77,0
EPM						

- 26 a -

Tab.2: Vergleich der Übereinstimmung von zwei Auswertungs-Methoden (EPM, Analog-Computer) zur Bestimmung des austauschbaren Albumins anhand experimenteller Daten nach Applikation von 3 verschiedenen radioaktiven Albumin-Präparationen bei alten Männern und Frauen vor und nach Therapie mit Placebo oder Primobolan.

Isotop 2 (J^{131} oder J^{125} -Albumin: Chloramin-T-Methode)

TEA	n =	Vorperiode		Placebo σ	Primobolan σ	Placebo σ	Primobolan σ	Placebo		Primobolan σ
		σ	σ					σ	σ	
	8	5	2		5	4				4
EPM	242 +31	233 +32	231 +44		275 +45	233 +49				251 +51
Analog-Comp.	213 +35	193 +32	198 +57		228 +40	181 +53				210 +47
p	$\leq 0,01$	0,01	$> 0,05$	$\geq 0,01$		$< 0,01$				$\leq 0,05$
Analog EPM	in % 88	83	86	83		81				84

Tab.3 a: Vergleich der Übereinstimmung von zwei Auswertungs-Methoden (EPM, Analog-Computer) zur Bestimmung des austauschbaren Albumins anhand experimenteller Daten nach Applikation von 3 verschiedenen radioaktiven Albumin-Präparationen bei alten Männern und Frauen vor und nach Therapie mit Placebo oder Primobolan.

Isotop 3 (Stoffwechselalbumin der Fa.Hoechst)

TEA	Vorperiode	Placebo ♂	Primobolan® ♂	Placebo ♀	Primobolan® ♀
n		3	4	4	6
EPM		230 +34	280 +47	212 +31	225 +35
Analog-Comp.		158 +40	232 +36	160 +27	172 +31
p		< 0,05	> 0,05	< 0,01	0,01
Analog in % EPM		69	83	75	76

Tab.3 b: Vergleich der Übereinstimmung von zwei Auswertungs-Methoden (EPM, Analog-Computer) zur Bestimmung des austauschbaren Albumins anhand experimenteller Daten nach Applikation von 3 verschiedenen radioaktiven Albumin-Präparationen bei alten Männern und Frauen vor und nach Therapie mit Placebo oder Primobolan.

	Analog-Comp.	EPM	Analog-C. EPM	%
J^{125} CAT-Alb. n = 91	1,35 $\pm$ 0,31	1,95 $\pm$ 0,40	69,8 $\pm$ 11,2	
J^{131} FRA-Alb. n = 43	1,68 $\pm$ 0,37	2,24 $\pm$ 0,47	72,5 $\pm$ 10,5	

Tab.4: EVA:IVA-Relation

Bestimmung des Verhältnisses von extra- zu intra-
vaskulärem Albumin, bestimmt bei 91 VP mit J^{125} CAT-
und 43 VP mit J^{131} FRA-Alb.
Die EVA:IVA-Relation wurde mit dem Analog-Computer
und aus den Daten der Extrapolationsmethode be-
stimmt.

Wegen dieser Auffälligen Unterschiede für das nach zwei ana-
lytischen Methoden berechnete TEA und wegen der Abweichungen
im Verhältnis des EVA:IVA mußte geklärt werden, mit welcher
Methode der "wahre Wert" für das austauschbare Albumin be-
stimmt werden kann.

Bei 10 VP, die quantitativ den Urin gesammelt und gleichzeitig
nach zwei verschiedenen Verfahren markierte J^+ -Albumin-Präpa-
rationen erhalten hatten, wurde das TEA und die EVA:IVA-Rela-
tion zusätzlich mit Hilfe der Verteilungsmethoden (VK; EZM;
AVVM) bestimmt. Ein Vergleich der mit insgesamt fünf analyti-
schen Methoden gewonnenen, austauschbaren Albumin-Mengen zeigt
(Tab.6), daß mit der Extrapolationsmethode regelmäßig die
höchsten, mit dem Analog-Computer hingegen die niedrigsten
Werte für das TEA gefunden wurden.

EVA: IVA	Vorperiode		Placebo		Primobolan®		Placebo		Primobolan®	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Isotop 1										
n	19	37	5		9		11		12	
EPM	2,25 ± 0,51	1,95 ± 0,35	1,70 ± 0,32		1,76 ± 0,36		1,87 ± 0,25		2,06 ± 0,51	
Analog	1,45 ± 0,30	1,34 ± 0,3	1,15 ± 0,37		1,35 ± 0,25		1,2 ± 0,18		1,34 ± 0,39	
Analog in %	66 ± 14	69 ± 13	68 ± 17		77 ± 13		64 ± 9		65 ± 8	
EVA: IVA										
Isotop 2										
n	8	5	2		5		4		4	
EPM	2,18 ± 0,40	2,03 ± 0,66	1,82 ± 0,31		2,22 ± 0,49		2,5 ± 0,29		2,35 ± 1,06	
Analog	1,78 ± 0,36	1,37 ± 0,36	1,40 ± 0,51		1,74 ± 0,15		1,8 ± 0,18		1,76 ± 0,73	
Analog in %	81 ± 7,2	68 ± 12,5	75 ± 15,4		81 ± 16,5		72 ± 8,8		76 ± 8,3	

Tab. 5:

EVA: IVA-Relation nach Gabe von zwei unterschiedlichen radioaktiven J¹²⁵Albuminen nach Analyse der Meßdaten mit der EPM und dem Analog-Computer. Es wurden die Daten unter verschiedenen Versuchsbedingungen aufgeschlüsselt.

	EPM ¹⁾	VK ²⁾	EZM ³⁾	AVVM ⁴⁾	2)-4)	Anal. ⁵⁾ Comp.
J ¹²⁵ CAT-Alb.	233	206	195	206	203,3	180
n = 6	+19	+34	+28	+42	+33,0	+39
J ¹²⁵ - od. J ¹³¹ CAT-Alb.	161	231	214	227	224	-
n =10	+40	+41	+37	+42	+39	
J ¹³¹ -od. J ¹²⁵ FRA-Alb.	294	276	253	204	256	231
n = 6	+42	+43	+39	+68	+51	+53
J ¹³¹ HOE-od. J ¹³¹ RISA	296	282	262	243	262	
n =10	+34	+36	+41	+54	+46	

Tab.6: Gesamtaustauschbares Albumin (TEA), bestimmt mit J¹²⁵- bzw. J¹³¹CAT-Alb. sowie mit J¹³¹-FRA- bzw. HOE- oder RISA-Albumin nach Auswertung der Meßdaten mit 5 verschiedenen analytischen Methoden. 2)-4) stellen die Mittelwerte der 3 Verteilungsmethoden 2,3,4 dar.

Mit dem Analog-Computer wurden im Vergleich zur Extrapolationsmethode nur 77 % (J^{125} CAT-Alb.) bzw. 78 % austauschbares Albumin (J^{131} FRA-, HOE-, RISA-Alb.) gefunden. Die prozentualen Abweichungen im austauschbaren Albumin werden kleiner, wenn die mit dem Analog-Computer oder den Verteilungsmethoden gewonnenen Meßdaten verglichen wurden. Das Verhältnis des TEA der Analog-Computer-Methode zu dem der Verteilungsmethode betrug für J^{125} CAT-Alb. dann nur 0,98 und für das TEA, welches mit den drei anderen Jod-Albumin-Präparationen bestimmt wurde, 0,9. Unabhängig von der angewandten Jod-Albumin-Präparation werden also mit dem Analog-Computer konstant ca. 10 bis 11 % weniger TEA als mit den Verteilungsmethoden gefunden. Da bei quantitativer Sammlung des Harns und unter Berücksichtigung der durch die Blutentnahmen entzogenen Aktivität mit den Verteilungsmethoden der tatsächliche Gehalt des austauschbaren Körperalbumins am exaktesten bestimmt wird, kann gefolgert werden, daß bei Analyse der Meßergebnisse von J^+ -Albumin mit dem Analog-Computer das austauschbare Albumin zu niedrig erfaßt wird. Um dem reellen Albumin-Gehalt des Körpers am nächsten zu kommen, sollten deshalb die mit Hilfe eines Analog-Computers gewonnenen Werte für das TEA (J^+ CAT-Alb.) mit dem Faktor 1,129 und die des mit J^+ -FRA-Alb. gemessenen TEA-Werte mit dem Faktor 1,151 multipliziert werden.

Da oft ein quantitatives Sammeln des Harns nicht möglich ist, und den meisten Forschungslaboratorien kein Analog-Computer zur Verfügung steht, werden die Meßwerte des aktiven J^+ -Albumins überwiegend mit der Extrapolationsmethode analysiert. Inwieweit die damit erhaltenen Daten den tatsächlichen Verhältnissen entsprechen, muß allerdings offen bleiben. Es erschien daher zweckmäßig, auch bei einer kleinen Fallzahl, d.h. bei sechs Fällen die mit der Extrapolationsmethode (EPM) gewonnenen Ergebnisse für das TEA mit denen der Verdünnungsmethoden für mehrere J^+ -Albumine zu vergleichen. Mit J^{125} - oder J^{131} CAT-Alb. und mit drei anderen, in der Tab. 7 aufgeführten Jod-Albumin-Präparationen wurde das TEA bei Anwen-

dung der Verteilungsmethoden für das CAT-Alb. im Mittel um 14 % und bei den anderen radioaktiven Albuminen um durchschnittlich 11,5 % niedriger bestimmt als mit der Extrapolationsmethode.

	VK ¹⁾	EZM ²⁾	AVVM ³⁾	Mittelwert 1) bis 3)
J ¹²⁵ - oder	87,5	81,9	86,6	85,3
J ¹³¹ CAT-Alb.	± 8,4	± 8,6	± 9,9	± 9,0
n = 6				
J ¹³¹ -od. J ¹²⁵ FRA-Alb.				
J ¹³¹ RISA -	95,4	88,6	81,8	88,6
J ¹³¹ HOE-Alb.	± 6,3	± 9,0	± 13,2	± 11,1
n = 6				

Tab.7 : Gesamtaustauschbares Albumin nach den Verteilungsmethoden in Prozent des TEA der Extrapolationsmethode.

Worauf können diese divergierenden Ergebnisse für das TEA bei Anwendung der Verteilungs- und Extrapolationsmethode zurückgeführt werden?

Folgende Erklärung bietet sich an:

Am Austausch zwischen intra- und extravasalem Albumin nehmen nur 86 bis 88,5 % der applizierten J⁺-Albumin-Dosis teil. In den ersten Tagen nach der Injektion werden ca. 12 bis 14 % des markierten Albumins rascher abgebaut als in der späteren Beobachtungsperiode. Es muß angenommen werden, daß bei der

Markierung und/oder durch Selfradiation die nativen Eigenschaften des Human-Albumins nicht vollständig erhalten bleiben, was zur Folge hat, daß denaturiertes Albumin rascher abgebaut wird als natives. Dieser schneller abgebaute Anteil nimmt dann an der Verteilung nicht teil. Infolge dieser unvollständigen Verteilung wird das Gesamtverteilungsvolumen des radioaktiven Albumins mit der Extrapolationsmethode zu groß bestimmt, da der Vergleichsstandard nicht um den Betrag des schnell abgebauten Albumins reduziert wird. Wird aus dem Verteilungsvolumen des J^+ -Albumin und der Serum-Albumin-Konzentration das TEA bestimmt, dann müßte folgerichtig das TEA um den Betrag des am Austausch nicht teilnehmenden, rasch abgebauten markierten Proteins reduziert werden. Werden J^+ CAT-Alb. bzw. J^+ FRA-Alb. verwendet, dann wird das TEA um 14,3 %, bei Gabe von J^+ FRA-Alb. um 11,5 % zu groß bestimmt. Zur Erfassung der tatsächlichen Menge an austauschbarem Albumin ist somit eine Korrektur erforderlich. Um den tatsächlichen mobilen Albumingehalt im Körper mit der größten Wahrscheinlichkeit bestimmen zu können, müssen sowohl die analytischen Verfahren als auch die unterschiedlichen Eigenschaften der markierten Albumine berücksichtigt werden. An einem Beispiel soll das Vorgehen zur Berechnung des mobilen Albumingehaltes erläutert werden: Für J^{131} HOE-Alb. wurde mit der Extrapolationsmethode ein gesamt-austauschbares Albumin (TEA) von 239,3 g gefunden. Das Verhältnis für das TEA der Verteilungs- und Extrapolationsmethode betrug für diese J^+ -Präparation = 0,885. Wird das TEA mit diesem Faktor multipliziert, dann beträgt die TEA-Menge nur 212 g. Wurden die Meßdaten dieser Jod-Albumin-Präparation mit dem Analog-Computer analysiert, dann erhielt man eine wesentlich kleinere TEA-Menge von 188,6 g. Diese Menge mußte, um dem tatsächlichen mobilen Albumingehalt am nächsten zu kommen, mit dem Faktor 1,15 multipliziert werden (TEA der Verteilungsmethode : TEA Analog-Computer-Methode). Das austauschbare Albumin beträgt dann 217 g.

Bei diesem Beispiel war auch gleichzeitig J^{125} CAT-Alb. verabfolgt worden. Nach Korrektur mit den genannten Faktoren betrug

die mit J^+ CAT-Alb. bestimmte TEA-Menge nach den beiden analytischen Verfahren

$$\begin{aligned} \text{EPM} &= 208,9 \cdot 0,857 = 179,0 \text{ g TEA} \\ \text{Anal.Comp.} &= 161,6 \cdot 1,13 = 183,0 \text{ g TEA.} \end{aligned}$$

Wie diese Beispiele zeigen, können die analytisch bedingten Abweichungen bei der Bestimmung der Menge des mobilen Körperalbumins durch Korrekturfaktoren ausgeglichen werden.

Dieses Beispiel zeigt aber sehr eindrucksvoll, daß mit zwei verschiedenen J^+ Albumin-Präparationen, die gleichzeitig derselben Versuchsperson appliziert wurden, völlig andere TEA-Mengen trotz Ausgleich der Abweichungen in den analytischen Methoden bestimmt werden.

Verhalten der EVA:IVA-Relation bei Anwendung der Extrapolations-, Verdünnungs-und Analog-Computer-Methode

Um festzustellen, ob die Differenzen in den mit verschiedenen analytischen Verfahren gefundenen austauschbaren Albumin-Mengen auch durch Abweichungen im Verhältnis von extra- zu intravaskulärem Albumin bedingt werden, wurde die Relation von EVA:IVA der verschiedenen analytischen Methoden (EPM, VK, EZM, AVVM) miteinander verglichen. Wird die Extrapolationsmethode angewendet, dann ergibt sich ein größeres EVA:IVA-Verhältnis (1,9 bis 2,47) als bei Anwendung des Analog-Computers (1,27 bis 1,69). Die mit den Verteilungsmethoden gefundenen Werte für das Verhältnis von EVA:IVA (1,49 bis 1,99) liegen dazwischen, sie dürften den tatsächlichen Verhältnissen am nächsten kommen (Tab.8).

	EPM	VK ²⁾	EZM ³⁾	AVVM ⁴⁾	2-4)	Anal. Comp.
J ¹²⁵ - od. J ¹³¹ CAT-Alb.	1,90	1,54	1,40	1,53	1,49	1,27
n = 6	±0,27	±0,25	±0,12	±0,37	±0,26	±0,28
n = 10	1,99	1,60	1,42	1,58	1,53	-
	±0,49	±0,36	±0,20	±0,44	±0,34	
J ¹³¹ - od. J ¹²⁵ FRA-HOE-Alb.	2,47	2,25	1,97	1,74	1,99	1,69
n = 6	±0,38	±0,21	±0,28		±0,35	±0,35
n = 10	2,24	2,08	1,84	1,63	1,85	-
	±0,50	±0,38	±0,30	±0,41	±0,40	

Tab. 8 : Bestimmung des Verhältnisses von EVA:IVA mit Hilfe verschiedener J⁺-Albumin-Präparationen unter Zugrundelegung von fünf analytischen Methoden.

Weiter wurde untersucht, wie groß die prozentuale Abweichung für die EVA:IVA-Relation zwischen Verteilungs- und Extrapolationsmethode bzw. zwischen Verteilungs- und Analog-Computer-Methode ist (Tab. 9).

Aus den Daten der Tab. 9 geht hervor, daß mit der Verteilungsmethode eine um 20 % kleinere EVA:IVA-Relation als mit der EPM bestimmt wird. Dieser Befund besagt, daß bei Benutzung der Extrapolationsmethode die EVA/IVA-Relation mit 0,8, bei Anwendung eines Analog-Computers mit 1,20 multipliziert werden sollte, um den wahren extravasalen Albumingehalt in etwa zu erfassen. Bei 83 Untersuchungen mit J¹²⁵ CAT-Alb. wurde mit der Extrapolationsmethode eine EVA:IVA-Relation von $1,95 \pm 0,4$ gefunden. Bei denselben Versuchspersonen wurde für J¹²⁵ CAT-Alb. mit Hilfe des Analog-Computers eine EVA:IVA-Relation von $1,35 \pm 0,31$ bestimmt.

	VM :EPM	VM : Anal.-Comp.
J^{125} CAT-Alb.	78,42	120,2
n = 6		$\pm 23,8$
n = 10	78,0	-
	$\pm 12,7$	
J^{131} FRA-Alb. n = 6	80,6	$\pm 123,5$
J^{125} HOE-Alb.		$\pm 38,0$
J^{131} RISA-Alb. n = 10	84,0	-
	$\pm 15,5$	
M	81,0	121,9
	$\pm 14,4$	$\pm 31,1$

Tab. 9 : EVA:IVA-Relation der Verteilungsmethoden in %
der EVA:IVA-Relation der Extrapolations- und der
Analog-Computer-Methode für verschiedene J^+ -Alb.

Während der einzelnen Versuchsperioden schwankte die EVA:IVA-Relation bei Männern und Frauen zwischen 1,7 und 2,25 (EPM) und zwischen 1,15 und 1,54 (Anal.Comp.). Nach Anwendung der mittleren Korrekturfaktoren ist nach Applikation von J^+ CAT-Albumin für die EPM-Methode eine EVA:IVA-Relation von 1,56 und für die Analog-Computer-Methode eine solche von 1,58 am wahrscheinlichsten. Wird das EVA:IVA-Verhältnis nach Applikation von J^{131} FRA-Alb. oder J^+ HOE-Alb. bestimmt, dann lag es bei 45 Untersuchungen nach der EPM-Methode unkorrigiert im Mittel bei $2,3 \pm 0,47$ und nach Analyse der Meßwerte mit dem Analog-Computer bei $1,68 \pm 0,37$. Nach Korrektur mit den Faktoren der Extrapolations- und der Analog-Computer-Methode

dürfte die tatsächliche EVA:IVA - Relation bei 1,84 bzw. 1.98 liegen.

Besprechung der Ergebnisse der analytischen Methoden

Die Auswertung der Meßdaten verschiedener Jod-Albumin-Präparationen mit drei analytischen Methoden (Extrapolations-, Verteilungs- und Analog-Computer-Methode) ergab unterschiedliche Ergebnisse für das austauschbare Albumin (TEA) und das Verhältnis von extra- zu intravaskulärem Albumin. Die mit der Verteilungsmethode gewonnenen Werte für das TEA dürften der wahren mobilen austauschbaren Albuminmenge des Körpers am nächsten kommen, weil hierbei die Jodid-Ausscheidung mit dem Urin und die im Körper retinierte J^+ -Albumin-Dosis berücksichtigt wird (Tab.2,3a/b; 6 TEA; Tab.4-5 EVA:IVA)

Bei der Extrapolationsmethode wird hingegen das austauschbare Albumin mit Hilfe von J^{131} - bzw. J^{125} -FRA-Alb. oder mit J^{125} - bzw. J^{131} -CAT-Alb. zu hoch bestimmt. Da mit diesen Albumin-Präparationen etwa gleich große Plasmavolumina und somit auch gleich große intravaskuläre Albuminmengen erfaßt werden, sind die mit der Extrapolationsmethode zu groß erfaßten austauschbaren Albuminmengen nur mit einem zu großen EVA:IVA-Verhältnis zu erklären. Ursache hierfür ist offenbar ein in den ersten Tagen nach Applikation von radioaktivem Albumin erfolgender rascherer Abbau des markierten Proteins in der Blutbahn und eine nicht vollständige Verteilung des J^+ -Albumins zwischen Intra- und Extravasalraum. Für denaturiertes Jod-Alb. hat STEINFELD nachgewiesen, daß mit steigendem Denaturierungsgrad sowohl das Plasmavolumen als auch das TEA zu groß eingeschätzt werden, insbesondere dann, wenn die Ausscheidung von freiem Jodid mit dem Harn nicht mit berücksichtigt wird. Um den tatsächlichen extravaskulären Albumingehalt mit der größten Wahrscheinlichkeit erfassen zu können, ist es deshalb erforderlich, entweder den Urin quantitativ zu sammeln oder aber Korrekturfaktoren anzubringen.

Teil II

Einfluß des Markierungsverfahrens auf den Umsatz von Jod[±]Albumin

Um den Albumin-Umsatz des alten Menschen hinreichend genau bestimmen zu können, war es in Vorversuchen erforderlich, eine von verschiedenen Jod-Albumin-Präparationen herauszufinden, die sich gleichmäßig intra- und extravasal verteilt und mit konstanter Rate über einen Beobachtungszeitraum von 4 Wochen abgebaut wird. Als Maß für die Güte einer Jod[±]Alb.-Präparation können folgende Kriterien herangezogen werden:

1. Die tägliche Ausscheidung von J¹³¹ oder J¹²⁵ in % der applizierten Dosis mit dem Urin sollte konstant sein,
2. auch die Halbwertszeit bzw. Umsatzraten des J⁺-Albumins im Blutserum dürfen sich nach abgeschlossener Verteilung im Intra- und Extravasalraum nicht in der Zeiteinheit ändern.

Das in Vorversuchen getestete markierte Human-Albumin war nach vier verschiedenen Methoden entweder mit J¹²⁵ oder aber mit J¹³¹ markiert worden. Von insgesamt sechs radioaktiven Albumin-Präparationen war es möglich, deren Verteilung und Umsatz beim Menschen zu überprüfen. Neben der Aktivitätsmessung im Blutplasma wurde auch die Ausscheidung der Aktivität im Urin über einen Zeitraum von mindestens 10 Tagen nach der Applikation verfolgt. Die physikalischen Daten, wie die spezifische Aktivität, die mol Jod: mol -Albumin-Relation dieser sechs radioaktiven Albumin-Präparationen sowie die prozentuale Jodid-Ausscheidung nach 48 und 240 Stunden sind in Tabelle 10 aufgeführt. Ein Maß für die Güte der hier verwendeten Jod -Albumin-Präparationen ist die tägliche Jodid-Ausscheidung

mit dem Urin. Um Anhaltspunkte für die Brauchbarkeit unserer Jod-Albumine für Albumin-Umsatzuntersuchungen zu erhalten, wurden unsere Ergebnisse mit denjenigen anderer Autoren verglichen (STEINFELD; BERSON und Mitarb.; FRANKS und Mitarb.)

Markierungs- verfahren		Spez. Aktivität µC/mg Alb.	mol J ⁺ mol Alb.	Jod-Aktivität im Urin in % der Dosis 48 Std. 240 Std.	
) J ¹³¹ RISA n = 2		102	0,25	24,20 ± 2,1	55,0 ± 3,4
) J ¹³¹ CAT-Alb. n = 4		50	6,75	13,20 ± 3,30	46,0 ± 4,9
) J ¹²⁵ CAT-Alb. n = 6		47	6,34	11,36 ± 2,70	44,9 ± 5,0
) J ¹³¹ HOE-Alb. n = 1		4,58	0,23	10,4	32,31
) J ¹³¹ FRA-Alb. n = 3		4,63	1,05	6,90 ± 0,8	30,80 ± 2,9
) J ¹²⁵ FRA-Alb. n = 4		1,42	0,32	5,23 ± 1,4	27,23 ± 4,0
	Präpara- tion	Spez. Aktivität J ⁺ -Alb. Präp. µC/mg Alb.	Methode J Atom pro Alb.		
STEINFELD	1957	75	McFARLANE 1	8,0	
		70		17,5	
		23		10,0	
	1958	80	RISA 5,5		45,0
		7,8	RISA 55,0		37,0
		11,1	McFARLANE 1		31,0
BERSON	1953			12,6	
FRANKS	1962			6,2 (5,5 - 7,2)	

Tab.10: Ausscheidung der Radio-J⁺-Aktivität mit dem Urin in % der Dosis nach 48 und 240 Std. von verschiedenen J⁺-Alb. Die Tabelle enthält ferner die spez. Aktivitäten und das mol-J⁺: mol-Alb.-Verhältnis sowie die J¹³¹-Ausscheidung anderer J⁺-Alb. Präparationen aus der Literatur.

Vom J^{131} RISA wurden nach 48 Stunden schon 24% und nach 240 Stunden 55% der J^+ -Dosis im Urin wiedergefunden. Für die Präparationen 5) und 6) betrug die Ausscheidung und somit der Abbau von J^+ -Albumin 6,9 bzw. 5,3% in 48 Stunden und 30,8 bzw. 27,3% in 240 Stunden. Diese beiden J^+ -Albumin-Präparationen werden also wesentlich langsamer katabolisiert als J^{131} RISA. In einem Fall, der J^{131} HOE-Alb. erhalten hatte, wurden in den gleichen Zeiträumen 10,4 bzw. 32,3% der Dosis ausgeschieden. Grundsätzlich werden J^{131} - oder H^{125} CAT-Alb. rascher katabolisiert als die J^+ -Alb.-Präparationen 4) bis 6) (Tab.10).

Umfang und Geschwindigkeit des Abbaues von markiertem Albumin hängen u.a. von der spez.Aktivität und der Beladung des Albumins mit Jod⁺ ab. Der spez.Aktivität scheint dabei eine größere Bedeutung zuzukommen als dem mol Jod / mol Albumin-Verhältnis. So hatte J^{131} RISA-Alb., das am raschesten abgebaut wurde, bei einer spez.Aktivität von 102 μ C/mg Alb. nur ein mol Jod / mol Albumin-Verhältnis von 0,2. Der im Vergleich zu den Präparationen 4) bis 6) festgestellte größere Abbau von J^{125} - und J^{131} CAT-Alb. findet ebenfalls seine Erklärung in deren höheren spez.Aktivitäten von 47 bzw. 50 μ C/mg Alb. Auch diese beiden J^+ -Alb.-Präparationen hatten eine größere Jod-Beladung des Albumins (6,34 bis 6,74 mol Jod / mol Alb.).

Mit Hilfe der Chloramin-T-Methode nach HUNTER gelingt es zwar unter Einsatz geringerer Aktivitätsmengen eine größere Aktivität an das Albuminmolekül heranzubringen, hierfür muß jedoch ein rascherer Albuminabbau infolge Selfradiation in Kauf genommen werden. Auf die Geschwindigkeit des Albumin-Abbaues ist das zur Markierung eingesetzte Isotop nicht ohne Einfluß. Bei etwa gleichen spez.Aktivitäten und gleicher Beladung des Albumins mit J^{131} war der Abbau von J^{131} CAT-Alb. etwas größer als der von J^{125} CAT-Alb. Auch für J^{131} FRA-Alb. wurde ein größerer Umsatz als mit J^{125} FRA-Alb. (Präparationen 5) und 6)) gefunden. Möglicherweise bewirkt der härtere J^{131} -Strahler

durch Selfradiation eine stärkere Denaturierung des Albumins. Der Vergleich unserer Daten über die J^+ -Ausscheidung im Harn mit den Ergebnissen der zitierten Autoren zeigt, daß die Präparationen 4) bis 6) in etwa der gleichen Größenordnung abgebaut werden, wie die von STEINFELD und die von FRANKS benutzten Präparationen 1,3,5,6 und 8. Unsere J^{125} - oder J^{131} CAT-Alb. werden mit der gleichen Rate katabolisiert, wie die Präparationen (3 und 7) von STEINFELD und BERTSON.

Bestimmung des Abbaues von verschiedenen Jod-Alb.-Präparationen

Mit Hilfe der eingangs besprochenen analytischen Methoden soll nun untersucht werden, wie groß die Unterschiede im prozentualen und absoluten Abbau dieser sechs Albumin-Präparationen sind. J^{131} RISA wurde nach der Extrapolationsmethode (EPM) mit einer Rate von 9,3%/Tag, nach den Clearancemethoden: $C_{\text{Dos.ret.}}$ mit 7,35%, C_{IVA} mit 25,8% und mit dem Analog-Computer mit einer Rate von 28,6%/Tag abgebaut. Wegen dieser mit allen analytischen Methoden festgestellten großen Abbaurate ist J^{131} RISA für Albumin-Umsatz-Untersuchungen nicht geeignet. Im Gegensatz hierzu wurden die Präparationen 3) bis 6) mit den kleinsten Raten abgebaut. Aus den Daten der Tab.11 geht ferner hervor, daß mit der Clearance-Methode $C_{\text{Dos.ret.}}$ eine kleinere Albumin-Umsatzrate als mit der Extrapolationsmethode gefunden wird. Dieser Unterschied ist darauf zurückzuführen, daß dieser Clearance-Methode die mittlere Abbaurate zwischen dem 7. bis 28.Tag zugrundegelegt wurde. Vom 7.Tag ab hatte sich ein Gleichgewicht im täglichen Abbau eingestellt (Abb. 2, S.16), d.h. vom 7.Tag ab waren die täglich abgebauten Albuminmengen gleich groß. Die in den ersten Tagen nach der Applikation von J^+ -Albumin festgestellte Abbaurate, die mit der raschen Degradation von nicht mehr nativen markierten Albumin zusammenhängen dürfte, wurde bei den aufgeführten Daten nicht mit berücksichtigt. (Tab.11)

Jod ⁺ -Albumin		k (EPM)	C _{Dos.} ret.	C _{Dos.} IVA	k (Anal.Com)
1)	J ¹³¹ RISA n = 2	9,28 ±0,9	7,35 ±1,85	25,78 ± 1,3	28,55 ± 5,4
2)	J ¹³¹ CAT-Alb. n = 4	5,32 ±1,70	4,86 ±1,6	13,26 ± 3,8	-
3)	J ¹²⁵ CAT-Alb. n = 6	5,07 ±0,84	4,83 ±0,54	12,67 ±1,54	12,83 ±2,2
4)	J ¹³¹ HOE-Alb. n = 1	2,01	2,46	7,28	8,30
5)	J ¹³¹ FRA-Alb. n = 3	3,74 ±1,4	3,22 ±0,83	10,20 ±2,34	11,60 ±3,11
6)	J ¹²⁵ FRA-Alb. n = 4	3,51 ±0,93	2,75 ±0,88	7,93 ±2,01	-

Tab.11: Abbauraten in %/Tag für verschiedene J⁺-Albumine, ermittelt mit vier analytische Methoden. (EPM; C_{Dos.}ret.; C_{Dos.}IVA; Analog-Computer).

Bestimmung des Albumin-Umsatzes in g/Tag für verschiedene J⁺-Albumin-Präparationen.

Die Umsatzraten selbst erlauben noch keine Aussage über den täglichen Albuminabbau in g oder in g/kg. Dieser wird aus dem Produkt der Abbauraten und dem TEA (der EPM) bzw. dem IVA bei der Analog-Computer-Methode berechnet (Tab.12).

	Alb.Präparationen	EPM	C _{Dos.} ret.	C _{Dos.} IVA	k ₃ Analog	EPM	C _{Dos.} ret.	C _{Dos.} IVA	k ₃ Analog
1)	J ¹³¹ RISA n = 2	27,38 ±2,8	19,89 ±9,3	20,51 ±7,6	21,81 ±3,0	0,420 ±0,05	0,288 ±0,007	0,306 ±0,05	0,332 ±0,02
2)	J ¹³¹ CAT-Alb.n = 4	15,99 ±4,6	12,81 ±4,3	12,83 ±4,1	-	0,224 ±0,03	0,179 ±0,03	0,184 ±0,03	-
3)	J ¹²⁵ CAT-Alb.n = 6	12,83 ±1,8	11,67 ±2,10	10,13 ±1,9	10,45 ±2,14	0,186 ±0,03	0,164 ±0,04	0,163 ±0,03	0,161 ±0,03
4)	J ¹³¹ HOE-Alb.n = 1	6,22	7,54	6,58	7,50	0,096	0,117	0,102	0,116
5)	J ¹³¹ FRA-Alb.n = 3	10,90 ±4,1	9,49 ±3,1	9,08 ±2,8	10,35 ±3,0	0,174 ±0,08	0,150 ±0,04	0,144 ±0,03	0,165 ±0,04
6)	J ¹²⁵ FRA-Alb.n = 4	10,47 ±3,10	8,11 ±3,05	8,28 ±2,43	-	0,147 ±0,03	0,112 ±0,03	0,115 ±0,015	-

Tab.12: Albuminabbau in g/Tag bzw. in g/kg/Tag,
bestimmt mit 6 J⁺-Albuminen und berechnet
mit 4 analytischen Verfahren.

Entsprechend der großen Abbaurrate von J^{131} RISA wurde mit diesem Jod-Albumin ein großer Albumin-Abbau von mehr als 20 g/Tag ermittelt. Mit J^{131} - und J^{125} -CAT-Alb. wurde bei Anwendung der Extrapolationsmethode ein Albuminabbau von 12,8 und 16 g bestimmt. Mit J^{131} - oder J^{125} FRA-Alb. wurde unter Benutzung des gleichen analytischen Verfahrens ein mittlerer Abbau von 10,9 bzw. 10,5 g/Tag gefunden. Der kleinste Albumin-Umsatz wurde mit J^{131} HOE-Alb. nachgewiesen. Bei diesem Pat. war er aber auch mit J^{125} CAT-Alb. vermindert. In diesem Einzelfall ist der niedrige Albumin-Abbau jedoch nicht beweisend für eine sehr native Eigenschaft dieser beiden J^+ -Albumin-Präparationen, da ein Leberschaden vorlag.

Da mit der Extrapolationsmethode für alle Jod-Albumin-Präparationen ein größerer Albumin-Abbau als nach der Analyse der Meßdaten mit den Clearance-Methoden bzw. mit dem Analog-Computer festgestellt wurde, war es erforderlich nachzuweisen, ob diese Unterschiede im absoluten Albumin-Abbau in g/Tag ausschließlich analytisch methodisch bedingt waren und ob gleichgerichtete Abweichungen zwischen den Methoden bestanden.

			Alb. Abbau g/die der Clearance-Methoden im Vergleich zum:	
			Alb. Abbau EPM	Alb. Abbau Analog-Comp.
J^{131} RISA	n = 2		73,8 %	93,0 %
J^{131} CAT-Alb.	n = 4		79,8 % $\pm$ 10,35 %	-
J^{125} CAT-Alb.	n = 6		88,8 % $\pm$ 15,6 %	106,0 % $\pm$ 22,0 %
J^{131} HOE-Alb.	n = 1		-	94,1
J^{131} FRA-Alb.	n = 3		79,4 % $\pm$ 19,8 %	85,0 % $\pm$ 17,0 %
J^{125} FRA-Alb.	n = 4		79,6 % $\pm$ 12,3 %	-
M			82,9 % $\pm$ 14,9 %	95,4 % $\pm$ 22,0 %

Tab. 13: Der mit den Clearance-Methoden $C_{\text{Dos. ret.}}$ bzw. $C_{\text{Dos. i. v.}}$ gefundene Albuminabbau g/Tag von verschiedenen J^+ -Alb. wurde in % des mit der EPM und dem Analog-Comp. ermittelten täglichen Albumin-Abbaues angegeben.

Mit der Extrapolationsmethode wird ein um 10 bis 20 % größerer Abbau als mit der Clearance-Methode gefunden. Um dem tatsächlichen täglichen Albumin-Abbau am nächsten zu kommen, ist - wenn die EPM angewendet wird - eine Reduktion der täglich abgebauten Mengen um 10 bis 20 % erforderlich. Wird der Abbau hingegen mit dem Analog-Computer bestimmt, dann ist bei einer mittleren Differenz von -5 % zu den Clearance-Methoden eine Korrektur des Albumin-Abbaues in g/die nicht erforderlich. Auch unter verschiedenen Versuchsbedingungen z.B. Gabe von Placebo oder Primobolan wurden mit dem Analog-Computer stets kleinere Abbauraten ermittelt. Dies traf sowohl für die Messung des Albumin-Umsatzes mit $J^{+}CAT-Alb.$ wie auch für $J^{+}FRA-Alb.$ zu. Bei gleichzeitiger Applikation von $J^{+}CAT-$ und $J^{+}FRA-Alb.$ wurde für das $J^{+}FRA-Alb.$ mit beiden analytischen Verfahren ein signifikant kleinerer Abbau als mit $J^{+}CAT-Alb.$ nachgewiesen (Tab.14/15).

Abhängigkeit der TEA-Menge vom Markierungsverfahren des Human-Albumins mit radioaktivem Jod.

In Teil I wurde dargelegt, daß mit verschiedenen Jod-Albuminen unterschiedliche TEA-Mengen gefunden werden, wenn die Meßwerte mit der EPM oder dem Analog-Computer analysiert werden. Durch Korrekturfaktoren können diese rein methodisch bedingten Abweichungen im austauschbaren Albumin (TEA) ausgeglichen werden. Unabhängig davon war zu klären, ob das austauschbare Albumin mit $J^{+}Alb.-$ Präparationen, die nach ganz verschiedenen Verfahren mit J^{131} oder mit J^{125} markiert worden waren, gleiche oder verschieden große Albumin-Mengen bestimmt werden. Zur Klärung dieser Frage erhielten 10 Versuchspersonen gleichzeitig zwei $J^{+}Alb.-$ Präparationen, z.B. $J^{131}RISA-$ und $J^{125}CAT-Alb.$

Versuch 1.		Versuch 2 ♂		Versuch 2 ♀	
♂		♀		♀	
CAT-Alb.		Placebo		Primobolan®	
n					
EPM	19	37	5	9	11
	10,2 ± 2,2	10,4 ± 3,4	10,8 ± 2,2	11,4 ± 2,3	11,2 ± 3,7
Anal.Comp.	8,7 ± 1,8	9,0 ± 2,8	9,2 ± 1,3	10,4 ± 2,3	9,0 ± 2,5
p	≤ 0,01	≤ 0,01	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,01
FRA-Alb.		Placebo		Primobolan®	
n					
EPM	8	5	2	5	
	8,21 ± 2,1	8,6 ± 2,4	9,45 ± 1,8	12,7 ± 2,15	10,1 ± 1,5
Anal.Comp.	7,6 ± 1,9	7,7 ± 2,1	8,6 ± 1,1	11,0 ± 2,1	8,8 ± 1,6
p	≤ 0,01	≤ 0,01	> 0,05	≤ 0,01	≤ 0,01

Tab. 14: Vergleich der EPM und Analog-Computer-Methode zur Ermittlung des Albuminabbaues mit Hilfe von J⁺CAT und J⁺FRA-Alb. (Albuminabbau g/Tag). Das CAT-Alb. und das FRA-Alb. wurden gleichzeitig injiziert.

EPM	n	Vorperiode g/Tg.		Placebo g/Tg.		Primobolan® g/Tg.		Placebo g/Tg.		Primobolan® g/Tg.	
		♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
CAT-Alb.	8	9,75 ± 2,4	11,5 ± 3,0	9,1 ± 1,7	12,14 ± 2,66	9,49 ± 3,4	10,2 ± 2,08				
		8,2 ± 2,05	8,6 ± 2,4	9,4 ± 1,77	12,7 ± 2,16	10,1 ± 1,5	11,6 ± 2,5				
	p	≤ 0,01	≤ 0,01	≤ 0,05	≤ 0,01	≤ 0,05	≤ 0,05				
FRA-Alb.	8	8,58 ± 1,9	9,6 ± 2,5	8,2 ± 0,78	11,06 ± 2,0	7,15 ± 1,37	8,72 ± 1,67				
		7,57 ± 1,9	7,7 ± 2,1	8,6 ± 1,1	11,00 ± 2,1	8,85 ± 1,55	10,34 ± 2,2				
	p	≤ 0,01	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,01	≤ 0,05				

Tab. 15: Vergleich des Abbaues von gleichzeitig verabfolgtem J⁺CAT-Alb. und J⁺FRA-Alb. beim alten Menschen nach Placebo- oder Primobolangebe zu den Werten der Vorperiode.

Mit jeder J^+ -Alb.Präparation wurde eine verschieden große TEA-Menge gefunden. Auffällig war dabei, daß mit J^{125} CAT-Alb. der mobile Albuminpool konstant kleiner als mit anderen J^+ -Albuminen bestimmt wurde. Darüber hinaus variierte auch noch die Menge an TEA in Abhängigkeit zum angewandten Auswertungs-Verfahren. Mit dem Analog-Computer wurden regelmäßig kleinere TEA-Mengen als mit der EPM bzw. den Verteilungsmethoden gefunden.

<u>Austauschbares Albumin (TEA) in g</u>				
		EPM	VM (VK ;EZM;AVVM)	Analog-Comput.
J^{131} RISA	n = 2	297,0 ± 58	244,0 ± 62	180,0 ± 54,5
J^{125} CAT-Alb.		217,0 ± 24	169,0 ± 36	152,0 ± 39,3
J^{131} FRA-Alb.	n = 3	289,4 ± 53	262,0 ± 49,3	248,0 ± 31,8
J^{125} CAT-Alb.		238,7 ± 13	215,0 ± 23,0	182,0 ± 32,0
J^{131} HOE-Alb.	n = 1	309,0	263,5	284,5
J^{125} CAT-Alb.		247,0	230,0	230,0
J^{125} FRA-Alb.	n = 4	297,5 ± 23,0	272,5 ± 33,0	-
J^{131} CAT-Alb.		304,0 ± 17,0	254,0 ± 20,0	-

Tab.16 : Die Menge an austauschbarem Albumin in g wurde mit zwei gleichzeitig applizierten J^+ -Albuminen bestimmt und mit der Extrapolationsmethode, den Verteilungsmethoden sowie mit Hilfe eines Analog-Computers berechnet.

Bei 49 Messungen des TEA mit zwei Jod-Albuminen und nach Auswertung der Meßwerte mit der EPM und dem Analog-Computer ergab sich, daß mit J^{125} CAT-Alb. auch unter Berücksichtigung der beiden Auswertungs-Verfahren stets signifikant das TEA kleiner war als nach Bestimmung mit J^{131} FRA-Alb. oder J^{131} HOE-Alb (Tab. 17,18,19).

		TEA in g			
		EPM		Analog-Comp.	
J^{131} RISA	n = 4	266,8	$\pm 49,4$	$P_{n.s.}$	178,2 $\pm 63,0$
		p n.s.			p n.s.
J^{125} CAT-Alb.		191,6	$\pm 43,0$	$P_{n.s.}$	144,0 $\pm 33,0$
J^{131} FRA-Alb.	n = 25	247,6	$\pm 38,4$	$P_{\leq 0,001}$	210,0 $\pm 37,5$
		p $\leq 0,005$			p $\leq 0,001$
J^{125} CAT-Alb.		211,0	$\pm 36,0$	$P_{\leq 0,001}$	169,0 $\pm 33,0$
J^{131} HOE-Alb.	n = 10	239,3	$\pm 39,6$	$P_{\leq 0,02}$	188,6 $\pm 39,6$
		p n.s.			p n.s.
J^{125} CAT-Alb.		208,9	$\pm 34,2$	$P_{\leq 0,01}$	161,3 $\pm 34,3$
J^{125} CAT-Alb. (2)	n = 10	234,1	$\pm 42,5$	$P_{\leq 0,001}$	154,5 $\pm 40,0$

Tab.17: Bei 49 VP wurden gleichzeitig zwei verschiedene J^{+} -Albumine appliziert und die Menge an austauschbaren Albuminen mit Hilfe der Extrapolationsmethode und dem Analog-Computer berechnet. Außerdem wurden die Mittelwerte für das mit denaturiertem J^{125} CAT-Alb. (2) bestimmten TEA mit aufgeführt.

Setzt man das mit J^{+} CAT-Alb. bestimmte TEA gleich 1, dann ergibt sich folgende Reihenfolge für die mit verschiedenen J^{+} -Albuminen errechneten TEA-Mengen:

J^{131} HOE-Alb.	=	1,16	(n = 10),
J^{131} FRA-Alb.	=	1,2	(n = 25),
J^{131} RISA	=	1,32	(n = 4).

Versuch 1			Versuch 2			Versuch 3		
	♂	♀	Placebo	♂	Primobolan®	Placebo	♀	Primobolan®
<u>EPM</u>								
n	8	5	2	5	4	4	4	4
J ⁺ CAT-Alb.	234 ± 38	213 ± 22	195 ± 48	214 ± 33	176 ± 40	202 ± 25		
J ⁺ FRA-Alb.	243 ± 31	234 ± 32	231 ± 44	275 ± 45	223 ± 49	251 ± 51		
p	> 0,05	> 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,05		
<u>Analog</u>								
J ⁺ CAT-Alb.	193 ± 30	160 ± 15	176 ± 72	183 ± 30	137 ± 39	157 ± 15		
J ⁺ FRA-Alb.	213 ± 35	193 ± 31	198 ± 57	238 ± 41	181 ± 53	210 ± 47		
p	< 0,05	< 0,05	> 0,05	< 0,05	< 0,05	> 0,05		
<u>EPM</u>								
n	9		4		4	6		
J ⁺ CAT-Alb.	183 ± 56		235 ± 20		175 ± 32	196 ± 30		
J ⁺ HOE-Alb.	230 ± 34		280 ± 47		211 ± 31	225 ± 35		
p	> 0,05		> 0,05		> 0,01	> 0,01		
<u>Analog</u>								
J ⁺ CAT-Alb.	140 ± 40		204 ± 39		134 ± 24	149 ± 29		
J ⁺ HOE-Alb.	158 ± 40		232 ± 36		136 ± 27	172 ± 32		
p	< 0,01		> 0,05		< 0,05	< 0,01		

Tab. 18: Vergleich des mit drei verschiedenen J⁺Alb.-Präparationen bestimmten austauschbaren Albumins in g vor bzw. nach Gabe von Primobolan bei alten Menschen unter Berücksichtigung der Auswertungsverfahren (EPM und Analog-Computer).

% Abweichung der TEA-Mengen (J^{+} RISA-, FRA-, HOE-Alb. von dem mit J^{+} CAT-Alb. bestimmten TEA

		EPM	VM	Analog-C.	$\bar{x}$ +)
J^{131} RISA	n = 2	136,9	144,0	118,0	133,0
J^{125} CAT-Alb.	n = 4	139,2	-	123,6	131,4
J^{131} FRA-Alb.	n = 3	121,2	121,9	136,3	126,5
J^{125} CAT-Alb.	n = 25	117,0	-	124,0	120,5
J^{125} FRA-Alb.	n = 4	97,86	107,3		102,6
J^{131} CAT-Alb.					
J^{131} HOE-Alb.	n = 1	125,1	114,5	123,6	121,1
J^{125} CAT-Alb.	n = 10	114,6		116,9	115,8
J^{131} FRA+HOE-Alb.	n = 41	117,4 $\pm$ 20			122,0
J^{125} CAT-Alb.					$\pm$ 12,64
Mittelwert ($\bar{x}$) :		122,2			
EPM, VM	} +)	S x $\pm$ 11,1			
Analog-Computer		S $\bar{x}$ $\pm$ 2,6			

+) $\bar{x}$ aller drei analytischen Methoden

Tab.19 : In der Tabelle sind die prozentualen Abweichungen im TEA von dem mit J^{+} CAT-Alb. bestimmten austauschbaren Albumin für insgesamt 5 J^{+} -Albumin-Präparationen aufgeführt.

Vergleich des mit verschiedenen radioaktiven J⁺-Albumin-Präparationen bestimmten absoluten Albumin-Abbaues in g/Tag.

Aufgrund des mit J¹²⁵CAT-Alb. konstant niedriger gemessenen mobilen Albuminpools mußte geklärt werden, ob sich hieraus auch Differenzen im absoluten täglichen Albumin-Abbau ergeben. Diese Frage stellte sich umso mehr, da J¹³¹- oder J¹²⁵-CAT-Alb. mit einer größeren Rate als Hoechst- oder Francis-Albumin metabolisiert wird. Trotz dieser höheren Abbaurrate ist der mit J⁺CAT-Albumin gemessene Albumin-Abbau in g/Tag im Vergleich zu den beiden anderen J⁺-Albumin-Präparationen J⁺FRA- oder J⁺HOE-Alb. in etwa gleich groß, wenn dieser sowohl mit der Extrapolations- als auch mit der Analog-Computer-Methode bestimmt wird. Mit der Extrapolationsmethode wird jedoch ein etwas größerer Albumin-Abbau in g/Tag als mit der Analog-Computer-Methode berechnet (Tab. 20).

		<u>Albumin-Abbau in g/Tag</u>							
		EPM				Analog-Comp.			
J ¹³¹ RISA	n = 4	24,4	±	3,82	p	19,62	±	3,11	
		Sem	±	1,92	n.s.	Sem	±	1,56	
		p < 0,001						p < 0,005	
J ¹²⁵ CAT-Alb.		11,1	±	1,54	p	9,56	±	1,35	
		Sem	±	0,77	n.s.	Sem	±	0,67	
J ¹³¹ FRA-Alb.	n = 25	9,54	±	2,62	p	8,83	±	2,31	
		Sem	±	0,52	n.s.	Sem	±	0,46	
		p n.s.				p n.s.			
J ¹²⁵ CAT-Alb.		9,81	±	2,42	p	8,86	±	2,05	
		Sem	±	0,48	n.s.	Sem	±	0,41	
J ¹³¹ HOE-Alb.	n = 10	10,52	±	2,25	p	9,25	±	1,82	
		Sem	±	0,71	n.s.	Sem	±	0,58	
		p n.s.				p n.s.			
J ¹²⁵ CAT-Alb.		10,04	±	2,25	p	8,76	±	1,87	
		Sem	±	0,71	n.s.	Sem	±	0,59	
J ¹²⁵ CAT-Alb. (2)	n = 10	22,72	±	3,36	p	17,84	±	2,91	
		Sem	±	1,06	< 0,005	Sem	±	0,92	

Tab. 20 : Mit je zwei J⁺-Alb. Präparationen wurde gleichzeitig der Albumin-Abbau in g/Tag mit Hilfe der Extrapolations- und Analog-Computer-Methode bestimmt.

Lediglich mit J^{131} HOE-Albumin wurde sowohl mit der Extrapolations- als auch mit der Analog-Computer-Methode ein um ca. 5 % größerer Abbau als mit J^{125} CAT-Alb. gefunden. Die Differenzen des mit zwei J^+ -Albuminen bestimmten Albumin-Abbaues sind jedoch statistisch nicht signifikant. J^{131} RISA und bei hohen Chloramin-T-Konzentrationen markiertes J^{125} CAT-Alb. werden - wie schon ausgeführt - im Körper am schnellsten katabolisiert. Dadurch findet man mit beiden J^+ -Albuminen einen Albumin-Umsatz von 20 bis 23 g/Tag. Dieser ist fast doppelt so groß, als wenn Hoechst- oder Francis-Albumin für die Umsatzuntersuchung eingesetzt werden (Tab. 21).

	EPM	Analog-Comp.
J^{131} RISA	n = 4	n = 4
J^{125} CAT-Alb. — %	± 218,6 4,4	± 205,0 4,2
J^{131} FRA-Alb.	n = 25	n = 25
J^{125} CAT-Alb. — %	± 101,4 17,6	± 101,9 19,7
J^{131} HOE-Alb.	n = 10	n = 10
J^{125} CAT-Alb. — %	± 106,4 4,7	± 105,5 6,6

Tab. 21 : Der mit J^+ RISA-, FRA- und HOE-Albumin gleichzeitig bestimmte und mit zwei Auswertungsmethoden (EPM, Analog-Computer) berechnete Albumin-Umsatz in g/Tag wurde in % des mit J^{125} CAT-Alb. bestimmten Albumin-Umsatzes berechnet.

Bei der Besprechung der analytischen Methoden wurde gezeigt, daß der aus k_3 und intravaskulärem Albumin errechnete Albumin-Abbau in g/Tag (Analog-Computer-Methode) mit demjenigen der Clearance-Methoden identisch ist. Für die Beurteilung des Albumin-Katabolismus beim alten Menschen wurden deshalb nur die Meßdaten der für Albumin-Umsatzuntersuchungen geeigneten J^+ -Albumin-Präparationen nach ihrer Auswertung mit dem Analog-Computer herangezogen.

Einfluß der Verteilungsgeschwindigkeit von markiertem Albumin auf die Bestimmung der austauschbaren Albuminmenge

Wie dargelegt, wurde mit J^{125} - oder J^{131} -CAT-Alb. konstant eine kleinere Menge an austauschbarem Albumin als mit den anderen markierten Albuminen gefunden. Ursache dieses von den analytischen Methoden unabhängigen Befundes könnte ein verändertes kinetisches Verhalten des mit der Chloramin-T-Methode markierten Jod-Albumins sein. Zur Klärung dieser Frage wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

1. Bestimmung des Zeitpunktes des Aktivitäts-Maximums und des prozentualen Anteiles der verabfolgten Dosis von J^{125} -CAT- und J^{131} -FRA-Alb. im extravaskulären Gewebe,
2. Vergleich der Abstromraten (k_2 , k_3 , EPM) und der Austauschraten (k_1 , k_2 , Analog-Computer-Methode) von J^{125} -CAT-Alb. mit den entsprechenden Raten anderer Jod-Albumin-Präparationen.
3. Vergleich des mit verschiedenen Jod-Albumin-Präparationen gemessenen absoluten Albumin-Austausches in g/Tag zwischen Blut und Gewebe bzw. umgekehrt.

Zu 1)

Bei 34 Versuchspersonen, die gleichzeitig J^{125} CAT-Alb. und J^{131} FRA-Alb. erhalten hatten, erreichte die J^{131} FRA-Alb.-Aktivität im Extravasalraum schon nach $3,44 \pm 0,68$ Tagen ihr Maximum. Extravasal befanden sich dann $48,8 \pm 6,14$ % der applizierten Dosis; wurde J^{125} CAT-Alb. verabfolgt, dann stellte sich erst nach 4,08 Tagen das Maximum der J^{125} -Albumin-Aktivität mit $41,15 \pm 6,23$ % der Dosis in den extravasalen Compartments ein. Die zeitlichen Unterschiede im Erreichen der Maxima und in der maximalen extravasalen Jod-Alb.-Aktivität waren mit $p = 0,005$ bzw. $0,001$ statistisch signifikant. Für die Bestimmung des Zeitpunktes des Maximums und des prozentualen Anteiles der applizierten Dosis in der EVF wurden die mit dem Analog-Computer simulierten Kurven zugrundegelegt.

Zu 2)

Bei der Extrapolationsmethode werden - wie im methodischen Teil dargelegt - durch Subtraktion des rasch abfallenden Kurventeiles von der langsam abfallenden Geraden zwei weitere Exponentiale 2 und 3 erhalten. Diese beiden Exponentialen geben die Geschwindigkeit des Albumin-Abstromes aus der Blutbahn in zwei extravaskuläre Compartments an. Die in diesen beiden Räumen vorhandenen austauschbaren Albuminmengen können über die Koeffizienten C_2 und C_3 berechnet werden. Sie stellen die prozentualen Anteile des mobilen extravasalen Albumins am Totalalbumin dar. C_1 entspricht der prozentualen Plasma-Albuminmenge, C_2 der Albuminmenge eines schwer diffusiblen Albuminpools und C_3 einer extravasalen Menge, die rasch mit dem Plasma-Albumin ausgetauscht wird. Dieser rasch austauschende Albumin-Pool (C_3) wird von MATTHEWS in den Gastrointestinal-Trakt und in die parenchymatösen Organe lokalisiert. Der größere Albumin-Pool (C_2) soll das mobile Albumin der Haut, des Knochens und des Fettgewebes enthalten.

In Tab.²² sind die Eliminationsraten (k_1) und die Austauschraten (k_2 und k_3) und die prozentualen Anteile des intra- und extravasalen Albumins am Gesamt-Albumin für die Compartments C_1 , C_2 und C_3 angegeben. Insgesamt wurden 43 derartige Messungen über den Albuminaustausch mit $J^{125}\text{CAT-Alb.}$ und 39 mit $J^{131}\text{FRA-Alb.}$ durchgeführt.

Die Tabelle enthält zum Vergleich der Literatur entnommene Daten für den Albumin-Abbau und -Austausch. Die Abbauraten (k_1) stimmen gut mit denen von anderen Autoren gefundenen Abbauraten überein. Das gleiche gilt auch für die prozentualen Anteile der Compartments C_1 bis C_3 am Gesamt-Albumin. Wird jedoch der Austausch mit $J^{125}\text{CAT-Alb.}$ gemessen, dann ergeben sich Unterschiede für die rasche Abstromrate (k_3) und signifikante Differenzen für die Größe des dazugehörigen schnell austauschenden Albumin-Compartments im Vergleich zum $J^{131}\text{FRA-Alb.}$ Mit $J^{125}\text{CAT-Alb.}$ wurde nicht nur ein langsamerer Austausch zwischen der Blutbahn und dem Compartment (C_3), sondern auch eine kleinere mobile Albumin-Menge in diesem theoretischen Raum als mit den anderen $J^+\text{Albumin-Präparationen}$ bestimmt. Der Unterschied zwischen der Austauschrate (k_3) der vorliegenden Untersuchungsreihe und der anderer Autoren ist möglicherweise darauf zurückzuführen, daß bei der Ableitung der Exponentiale C_3 in dieser Studie besonders darauf geachtet wurde, daß der unmittelbar nach der i.v.-Applikation einsetzende rasche Schwund des markierten Proteins exakt erfaßt wird.

Zu 3)

Der Albumin-Austausch (g/Tag) zwischen Blut und Gewebe wird normalerweise aus dem Produkt von Austauschrate (EPM) und dem extravaskulären Albumin der Compartments C_2 und C_3 berechnet. Bei diesem Vorgehen wurde mit $J^{125}\text{CAT-Alb.}$ für das Albumin beider Compartments ein täglicher Austausch von 276,5 g oder von 5 g/kg und mit $J^{131}\text{FRA-Alb.}$ ein solcher von 452 g oder von 8,5 g/kg bestimmt. (Tab23).

Abbaureate %/Tag		Austausch- rate %/Tag		Austausch- rate %/Tag		Intra- und extravasale Albumin- Compartments in % des TEA							
k_1		k_2		k_3		C_1		C_2		C_3			
J^{125} CAT-Alb.		4,74 ± 1,01		50,9 ± 11,0		571,0 ± 420,0		34,5 ± 5,1		47,6 ± 7,5		18,0 ± 9,5	
n = 43													
J^{131} FRA-Alb.		3,93 ± 0,93		60,44 ± 12,2		642,2 ± 470,0		30,7 ± 4,93		45,25 ± 6,54		24,1 ± 8,45	
n = 39													
Vergleich													
J^{125} CAT-Alb.		J^{131} FRA-Alb.		p		n.s.		< 0,001		n.s.		< 0,005	
J^{125} CAT-Alb.		J^{131} FRA-Alb.											
MATTHEWS		1957		3,02		21,3		277		14,6		47,4	
BEEKEN et al.		1962		4,73		57,9		334		34,6		29,3	
TAKEDA u. REEVE		1963		3,57		93,7		245		21,6		40,1	
WETTERFORS		1962		3,94		56,2		224		35,0		27,6	

Tab. 22: Bei 43 VP wurde mit J^{125} CAT-Alb. und bei 39 VP mit J^{131} FRA-Alb. der Albumin-Abbau und -Austausch mit der Extrapolationsmethode bestimmt. Die Ergebnisse der beiden J^{125} -Alb.-Präparationen wurden miteinander und mit denen anderer Autoren verglichen.

	Albumin-Austausch zwischen Blut und zwei extra- vasalen Compartments			bzw. g/kg/Tag
	C_3	C_2	$C_3 + C_2$	
$J^{125}\text{CAT-Alb.}$	225,0	51,5	256,5	4,98
$J^{131}\text{FRA-Alb.}$	389,0	63,0	452,0	8,49

Tab.23 : Albumin-Austausch zwischen intra- und extra-¹²⁵vasalem Albumin, bestimmt mit $J^{125}\text{CAT-}$ und $J^{131}\text{FRA-Alb.}$ unter Zugrundelegung der Extrapolationsmethode.

Geht man jedoch von der Überlegung aus, daß in den ersten Stunden nach der Injektion nur 18 % des intravasalen radioaktiven Albumins zwischen Blut und Gewebe rasch hin und her diffundieren und weitere 47,6 % sehr langsam vom Plasmaraum in einen zweiten schwer diffusiblen Albuminpool übertreten, dann ergibt sich unter Zugrundelegung dieser prozentualen Anteile am intravaskulärem Albumin (g) ein wesentlicher kleinerer Albuminflux in Richtung Gewebe. Mit $J^{125}\text{CAT-Alb.}$ wird dann ein täglicher Albumin-Austausch zwischen dem intravasalen und den beiden extravaskulären Compartments von 85 g bzw. von 1,53 g/kg bestimmt (Tab.24). Wird $J^{131}\text{FRA-Alb.}$ zur Messung des Albumin-Austausches verwendet, dann beträgt der Albumin-Austausch 123,5 g oder 2,32 g/kg/Tag. Bei Männern im mittleren Lebensalter fand WETTERFORS einen größeren Albumin-Austausch von 3,2 g/kg/Tag.

	Austausch in g/die		g/kg/die	
	C_3	C_2	$\Sigma C_3 + C_2$	$\Sigma C_3 + C_2$
$J^{125}\text{CAT-Alb.}$	68,8 $\pm 52,0$	18,1 $\pm 5,7$	85,0 $\pm 52,7$	1,53 $\pm 0,98$
$J^{131}\text{FRA-Alb.}$	102,8 $\pm 68,2$	21,0 $\pm 7,1$	123,5 $\pm 68,4$	2,32 $\pm 1,51$

Tab.24: Albuminflux aus der Blutbahn in zwei extravasale Compartments in g/Tag. Der Albumin-Austausch wurde aus dem Produkt der intravasalen Albumin-Mengen (Anteil des Albumins in g = $C_2\%$ · Plasmaalb.) und aus den Abstromraten $k_2\%$ /Tag bzw. $k_3\%$ /Tag der Extrapolationsmethode (EPM) berechnet.

Auffallend ist nun der Befund, daß mit $J^{125}\text{CAT-Alb.}$ ein um 31 bis 39 % kleinerer Albumin-Austausch als mit $J^{131}\text{FRA-Alb.}$ gefunden wird, wenn dieser mit der EPM oder mit der Analog-Computer-Methode (Tab.25) bestimmt wird.

		Austauschraten in %/Tag		Albumin-Austausch	
		k_1	k_2	Blut g/die	Gewebe g/kg/die
I	$J^{125}\text{CAT-Alb.}$ n = 43	42,8 $\pm 15,9$	31,8 $\pm 7,7$	29,3 $\pm 11,0$	0,516
II	$J^{131}\text{FRA-Alb.}$ n = 43	58,4 $\pm 16,5$	35,7 $\pm 7,8$	44,3 $\pm 13,8$	0,780
Vergleich I:II		$p \leq 0,001$	$p \leq 0,02$	$p \leq 0,001$	

Tab.25: Mit dem Analog-Computer wurden die Austauschraten k_1 und k_2 in %/Tag für zwei J^+ Albumine berechnet. k_1 gibt den Abstrom des Albumins aus der Blutbahn ins Gewebe und k_2 den Rückstrom aus dem Gewebe in die Blutbahn an. Unter steady state Bedingungen ist der tägl.absolute Abstrom und Rückstrom in g in beiden Richtungen gleich groß.

Der langsamere und kleinere Austausch von J^{125} CAT-Alb. zwischen Blut und Gewebe ist eine spezifische Eigenschaft dieser Jod-Albumin-Präparation. Bei gleichzeitiger Verabfolgung von J^{125} CAT-Alb. und eines anderen J^{131} -Albumins wurde für J^{125} CAT-Alb. konstant eine signifikant kleinere Austauschrate (k_1) und ein signifikant kleinerer absoluter Albumin-Austausch in g/Tag nachgewiesen (Tab.26 a und b).

Das Markierungsverfahren der Chloramin-T-Methode übt offenbar einen Einfluß auf die Diffusionsgeschwindigkeit des J^{125} -CAT-Albumins aus. Wird die J^+ -Markierung bei hohen Chloramin-T-Dosen vorgenommen, so hat dies keinen weitergehenden Einfluß auf die schon herabgesetzte Diffusionsgeschwindigkeit. Es kommt dabei zu einer Denaturierung des Albumins, was zu einer rascheren Katabolisierung des markierten Proteins führte. Im Vergleich zum J^{125} CAT-Alb. hatte ebenfalls nicht mehr absolut natives J^{131} RISA, das mit einer Rate von mehr als 20 %/Tag in der Blutbahn abgebaut wurde, eine etwa gleich große Diffusionsgeschwindigkeit wie natives " J^{131} FRA- oder J^{131} -HOE-Alb.". Für J^{131} RISA-, J^{131} FRA-Alb. und J^{131} HOE-Alb. wurden Austauschraten (k_1) von 50,1 bis 61,3 %/Tag und ein absoluter Albumin-Austausch zwischen Blut und Gewebe von 36,7 und 48,6 g/Tag mit dem Analog-Computer bestimmt. Für J^{125} CAT-Alb. lauteten die entsprechenden Daten für $k_1 = 31,4 - 43,1$ %/Tag bzw. 22,6 bis 30,2 g/die. Darüber hinaus muß vermutet werden, daß für jede J^{131} -Alb.Präparation noch zusätzlich Unterschiede in der Diffusionsgeschwindigkeit in Richtung Gewebe im Vergleich zum J^{125} CAT-Alb. bestehen. So wurde J^{131} RISA 1,63 mal, J^{131} FRA-Alb. 1,52 mal und J^{131} HOE-Alb. 1,54 mal so rasch zwischen Blut und Gewebe ausgetauscht wie J^{125} -CAT-Alb. (Tab.27).

Bei der kleinen Zahl der Fälle sind jedoch die Abweichungen in den Diffusionsgeschwindigkeiten der drei J^{131} -Albumin-Präparationen nicht signifikant. Im Mittel werden diese drei J^+ -Albumine etwa 1,5 mal so rasch zwischen Blut und Gewebe ausgetauscht wie J^{125} CAT-Alb.

Analog-Computer

Vorperiode ♂ ♀

Versuch 2

Placebo ♂ Primobolan ♂

Versuch 2

Placebo ♀ Primobolan ♀

n	8	5	2	5	4	4
J ⁺ CAT-Alb. g/die	58 ± 21	42 ± 10	58 ± 27	43 ± 10	28 ± 9	40 ± 18
J ⁺ FRA-Alb.	68 ± 17	54 ± 12	61 ± 30	55 ± 18	61 ± 23	64 ± 23
p	≤ 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
J ⁺ FRA-Alb.	1,2 ± 0,26	1,32 ± 0,3	1,03 ± 0,04	1,28 ± 0,29	2,24 ± 0,69	1,72 ± 0,52
J ⁺ CAT-Alb.						

n	3	4	4	6
J ⁺ CAT-Alb. g/Tag	38 ± 18	35,5 ± 0,6	39 ± 4,0	36 ± 11
J ⁺ HOE-Alb.	54 ± 4,4	53 ± 12	52 ± 6,8	54 ± 19,0
p	> 0,05	> 0,05	< 0,05	< 0,05
J ⁺ HOE-Alb.	1,58 ± 0,5	1,5 ± 0,3	1,33 ± 0,1	1,50 ± 0,3
J ⁺ CAT-Alb.				

n	19	37	5	9	11	12
J ⁺ CAT-Alb. g/Tag	50 ± 16	44 ± 17	46 ± 22	40 ± 8	38 ± 13	41 ± 14

Tab. 26 a) Austausch in g/die zwischen Blut und extravasalem Compartment unter verschiedenen Versuchsbedingungen und verschieden markierten J⁺-Albumin-Präparationen bestimmt aus den Austauschraten k₁, k₂ des Analog-Computers

A. Daten für den Austausch in %/Tag ermittelt mit k₁ des Analog-Computers.

	Vorperiode		Versuch 2		Versuch 2	
	♂	♀	Placebo	Primobolan	Placebo	Primobolan
n	8	5	2	5	4	4
J ⁺ CAT-Alb.	38 ± 10,5	28,4 ± 6,2	44,2 ± 28	34,4 ± 11	16,7 ± 6	27 ± 9
J ⁺ FRA-Alb.	51 ± 12,0	43,6 ± 8,5	50,5 ± 28	47 ± 19	40,5 ± 21	49,7 ± 18
p	< 0,01	< 0,01	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
J ⁺ FRA-Alb.	1,56 ± 0,4	1,55 ± 0,2	1,16 ± 0,1	1,34 ± 0,3	2,33 ± 0,6	1,19 ± 0,7
J ⁺ CAT-Alb.						
n	3		4		4	6
J ⁺ CAT-Alb.	27 ± 18		30 ± 4,4		23,6 ± 3,2	23,8 ± 8,0
J ⁺ HOE-Alb.	36,6 ± 9,5		43,9 ± 3,3		32,0 ± 6,2	35,2 ± 13,6
p	> 0,05		< 0,05		< 0,05	< 0,05
J ⁺ HOE-Alb.	1,57 ± 0,5		1,5 ± 0,3		1,36 ± 0,3	1,51 ± 0,25
J ⁺ CAT-Alb.						

Tab. 26b) : siehe 26 a (S. 56)

B. Austausch in g/Tag nach Analog-Computer

Austauschraten %/ Tag			Alb.-Austausch Blut $\rightleftharpoons$ Gewebe J^{131} RISA etc.: J^{125} CAT-Alb.			
	k_1	k_2	$g \cdot d^{-1}$	$k_1:k_1$	$k_2:k_2$	Alb.- Austausch
J^{131} RISA	50,1 $\pm 6,5$	36,8 $\pm 5,6$	36,74 $\pm 6,75$			
n = 4				163,2 $\pm 35,0$	119,4 $\pm 21,2$	168,0 $\pm 24,0$
p < 0,005		n.s.	< 0,05			
J^{125} CAT-Alb.	31,4 $\pm 5,0$	30,9 $\pm 1,3$	22,6 $\pm 6,9$			
J^{131} FRA-Alb.	61,3 $\pm 18,3$	37,6 $\pm 8,1$	48,6 $\pm 14,4$			
n = 25				163,0 $\pm 52,0$	124,0 $\pm 31,0$	172,0 $\pm 52,0$
p < 0,001		0,01	< 0,001			
J^{125} CAT-Alb.	40,7 $\pm 15,0$	31,4 $\pm 7,8$	30,2 $\pm 12,0$			
J^{131} HOE-Alb.	55,2 $\pm 13,8$	32,7 $\pm 6,1$	38,6 $\pm 10,2$			
n = 10				148,0 $\pm 30,0$	115,0 $\pm 23,0$	150,0 $\pm 28,0$
p < 0,01		n.s.	< 0,02			
J^{125} CAT-Alb.	38,1 $\pm 10,1$	29,2 $\pm 7,8$	26,7 $\pm 9,32$			
J^{125} CAT-Alb. (2)	43,1 $\pm 10,3$	34,4 $\pm 4,4$	29,5 $\pm 10,3$			
n = 10						

Tab.27: Für 4 verschiedene J^+ -Albumine wurden mit dem Analog-Computer die Austauschraten (%/Tag) und der absolute Albuminaustausch zwischen Blut und Gewebe berechnet.

Die Austauschraten k_1 und k_2 von J^{131} RISA: J^{131} FRA- und J^{131} HOE-Alb., und der mit diesen J^+ -Albuminen gemessene absolute Albuminaustausch wurden in % der entsprechenden Daten von J^{125} CAT-Alb. angegeben.

Die geringere Diffusionsgeschwindigkeit und der kleinere absolute tägliche Albumin-Austausch von $J^{125}\text{CAT-Alb.}$ sprechen dafür, daß bei der Markierung des Albumins mit J^{125} in Gegenwart von Chloramin-T die Struktur des Albumin-Moleküls verändert wird. Das Molekül wird offenbar sperriger. Die Diffusion dieses derart veränderten Albumins durch die Poren der Kapillarmembranen wird dann offenbar behindert. Dieser Vorgang wird von PAPPENHEIMER als "restricted diffusion" bezeichnet. Folge davon ist, daß mit $J^{125}\text{CAT-Alb.}$ im Vergleich zu den anderen $J^{131}\text{-Albumin-Präparationen}$ ein kleinerer Albumin-Austausch und eine kleinere extravaskuläre Albumin-Menge bei Anwendung beider analytischer Methoden gefunden wird.

Zusammenfassung der Ergebnisse von Teil I und Teil II

Human-Albumin, das mit J^{131} - oder J^{125} nach der Methode von FRANCIS oder dem Verfahren der Fa.Hoechst markiert wurde, eignet sich gut für die Bestimmung des gesamten austauschbaren Albumins und dessen Umsatz. Bei der Analyse der Meßdaten mit der Extrapolationsmethode oder mit dem Analog-Computer werden jedoch rein methodisch bedingt größere austauschbare Albumin-Mengen als mit den Verteilungsmethoden gefunden. Die Extrapolationsmethode ergibt konstant größere Albumin-Mengen. Dies ist darauf zurückzuführen, daß diese analytische Methode den initial größeren Albumin-Abbau in den ersten 5 Tagen nicht mitberücksichtigt. Etwa 12 bis 14 % der applizierten Dosis nehmen offenbar an der Verteilung des intravasalen mit dem extravasalen Albumin nicht teil. Da bei der Extrapolationsmethode dieser Betrag nicht vom Standard abgezogen wird, muß das austauschbare Albumin (TEA) zu groß bestimmt werden. Andererseits wird mit J^+ -Albumin-Präparationen, die sich nur unvollständig zwischen intra- und extravasalen Compartments infolge eines herabgesetzten Diffusionsvermögens verteilen, das gesamte austauschbare Albumin, sowohl mit der EPM als auch mit dem Analog-Computer zu niedrig erfaßt. Dies trifft besonders für J^{125} - und J^{131} -CAT-Alb. zu. Bei der Markierung des Human-Albumins mit diesen Isotopen in Gegenwart von Chloramin-T wird offenbar die Struktur des Albumin-Moleküls derart verändert, daß hierdurch das Permeationsvermögen durch die Poren der Kapillarmembranen abnimmt. Um das mit J^{125} -CAT-Alb. gemessene "total exchangeable Albumine" in etwa den physiologischen Verhältnissen anpassen zu können, war ein Vergleich des mit J^{131} -FRA- oder -HOE-Alb. bestimmten TEA erforderlich. Diese beiden J^+ -Albumin-Präparationen werden auch von anderen Autoren bevorzugt zu Albumin-Umsatzuntersuchungen herangezogen. Die damit erhaltenen Daten für den Albumin-Umsatz können als 100 % angesetzt werden.

Um dem tatsächlichen mobilen Albumin des Körpers in etwa am nächsten zu kommen, sollten Korrekturfaktoren für das jeweils benutzte analytische Verfahren und für das $J^{125}\text{CAT-Albumin}$ angebracht werden. In Tab.28 sind die Korrekturfaktoren für die Berechnung des TEA, der EVA:IVA-Relation und für den Albumin-Abbau in g/Tag aufgeführt. Mit diesen Faktoren sollten die mit Hilfe der Extrapolations- und Analog-Computer-Methode analysierten Meßdaten von $J^{131}\text{FRA-}$ und $J^{125}\text{CAT-Alb.}$ für das TEA, die EVA-IVA-Relation und den Albumin-Umsatz korrigiert werden. Die Faktoren ergaben sich aus den Vergleichsuntersuchungen dieser beiden analytischen Verfahren mit den Verteilungsmethoden. Wird das mobile Albumin allein mit $J^{125}\text{CAT-Alb.}$ bestimmt und dessen Austausch zwischen Blut und Gewebe gemessen, dann sind weitere Korrekturfaktoren erforderlich, um den tatsächlichen mobilen Albumin-gehalt des Körpers und des Albumin-Austausches in etwa zu erfassen. Die hierfür erforderlichen Faktoren ergaben sich aus den Vergleichsuntersuchungen zwischen $J^{131}\text{FRA-Alb.}$ und $J^{125}\text{CAT-Alb.}$ (Tab.28).

Korrekturfaktoren für die Methoden		
	EPM	Analog-Comp.
<u>TEA</u>		
$J^{125}\text{CAT-Alb.}$	0,857	1,13
$J^{131}\text{FRA-Alb.}$	0,885	1,151
<u>EVA:IVA</u>		
$J^{125}\text{CAT-Alb.}$	0,796	1,173
$J^{131}\text{FRA-HOE-Alb.}$	0,806	1,185
<u>Albumin-Abbau g/d</u>		
Präparation 1 - 6	0,804	0,953
J^{131} - oder $J^{125}\text{CAT-Alb.}$	0,826	
$J^{131}\text{FRA-oder HOE- Alb.}$	0,817	
Mittelwert von n = 45	0,895	1,0

Tab.28 : Korrekturfaktoren zur Berechnung des TEA, der EVA:IVA-Relation und des Albumin-Abbaues in g/die. Die Bestimmung der drei genannten Größen erfolgte mit $J^{125}\text{CAT-Alb.}$ und mit $J^{131}\text{FRA-Alb.}$ Die Analyse der Meßdaten wurde mit der EPM und dem Analog-Comp. durchgeführt.

($J^{131}\text{FRA-}$ bzw. $\text{HOE-Alb.} = 1$) .

		EPM	Analog-Comp.
1) TEA	$\frac{J^{131}\text{FRA-Alb.}}{J^{125}\text{CAT-Alb.}} =$	$1,174 \pm 0,02$	$1,22 \pm 0,126$
2) Albumin- Austausch	$\frac{J^{131}\text{FRA-Alb.}}{J^{125}\text{CAT-Alb.}}$		
Blut $\rightleftharpoons$ Gewebe		$k_1\% \text{ Tag} = 1,470$	
3) IVA- Albumin	$\frac{J^{131}\text{FRA-Alb.}}{J^{125}\text{CAT-Alb.}} =$	$1,06 \pm 0,085$	

Tab. 29 : Verhältnis des mit $J^{131}\text{FRA-Alb.}$ mit Hilfe der EPM und dem Analog-Computer bestimmten TEA, IVA und des Albumin-Austausches in %/Tag zu den mit $J^{125}\text{CAT-Alb.}$ gewonnenen entsprechenden Daten.

Unser Vorgehen zur Bestimmung der wahrscheinlichsten im Körper vorhandenen Albuminmenge soll an den Mittelwerten des TEA von 10 VP, die gleichzeitig zwei verschiedene Albumin-Präparationen erhalten hatten, dargelegt werden. Mit $J^{131}\text{HOE-Alb.}$ und $J^{125}\text{CAT-Alb.}$ wurden mit der Extrapolationsmethode und dem Analog-Computer vier verschieden große austauschbare Albuminmengen von 161,3 bis 240 g gefunden. Bei einer derart weiten Streubreite stellt sich die Frage, wie groß nun die tatsächliche mobile Albuminmenge im Körper ist. Bei Anwendung der experimentell gefundenen Korrekturfaktoren ergab sich, daß die reelle austauschbare Albumin-

menge nur zwischen 210 und 220 g schwanken dürfte. (Tab.30)

	$J^{131}_{\text{HOE-Alb.}}$	$J^{125}_{\text{CAT-Alb.}}$
	Werte ohne Korrektur:	
EPM	239,3	208,9
Analog-Comp.	188,6	161,3
	Werte nach Korrektur:	
EPM	$239,3 \cdot 0,885 = 211,5$	$208,9 \cdot 0,857 \cdot 1,174 = 210,0$
Analog-Comp.	$188,6 \cdot 1,151 = 217,1$	$161,3 \cdot 1,13 \cdot 1,22 = 222,0$

Tab. 30 : Austauschbares TEA in g v o r und n a c h Korrektur.
Das TEA wurde gleichzeitig mit $J^{131}_{\text{HOE-Alb.}}$ und $J^{125}_{\text{CAT-Alb.}}$ bestimmt. Die Berechnung erfolgte mit dem Analog-Computer und mit der Extrapolationsmethode (EPM).

	$J^{125}\text{CAT-Alb.}$ $n = 91$	$J^{131}\text{FRA-Alb.}$ $n = 43$
	Werte ohne Korrektur:	
EPM	$1,95 \pm 0,40$	$2,24 \pm 0,47$
Analog-Comp.	$1,35 \pm 0,31$	$1,68 \pm 0,37$
	Werte nach Korrektur:	
EPM	$1,95 \cdot 0,8 \cdot 1,174$ $= 1,83$	$2,24 \cdot 0,806$ $= 1,805$
Analog-Comp.	$1,35 \cdot 1,173 \cdot 1,22$ $= 1,93$	$1,68 \cdot 1,185$ $= 1,97$

Tab. 31 : Berechnung der EVA:IVA-Relation von $J^{125}\text{CAT-}$ und $J^{131}\text{FRA-Alb.}$ mit den experimentell gefundenen Korrekturfaktoren.

Unser Vorgehen zur Berechnung der wahrscheinlichsten austauschbaren Albuminmenge und der wahrscheinlichsten EVA:IVA-Relation wird an Beispielen in Tab.31 dargelegt.

Mit $J^{125}\text{CAT-Alb.}$ wurde bei 91 Untersuchungen und mit $J^{131}\text{FRA-Alb.}$ bei 43 Messungen ein EVA:IVA-Verhältnis von 1,35 bzw. von 2,24 gefunden. Nach Anwendung der experimentellen Korrekturfaktoren lag es zwischen 1,83 und 1,97 (Tab.31).

Der Albumin-Abbau, der vorwiegend in der Blutbahn bzw. in leicht diffusiblen Compartments erfolgt, bedarf keiner Korrektur, wenn er mit dem Analog-Computer oder mit den Clearance-Methoden bestimmt wird. Die Abbauraten und der Albumin-Abbau in g/die sind für J^{131} FRA- oder HOE-Alb. und für J^{125} -CAT-Alb. identisch, wenn zur Analyse der Meßdaten der Analog-Computer herangezogen wird. Die Extrapolationsmethode ergibt ebenfalls für die genannten J^+ -Albumin-Präparationen einen etwa gleich großen Albumin-Abbau. Im Vergleich zu den Ergebnissen des Analog-Computers ist er aber um etwa 10 % größer. Es empfiehlt sich daher, den mit der Extrapolationsmethode berechneten J^+ -Albumin-Abbau mit dem Faktor 0,9 zu korrigieren.

Klinischer Teil

Klinischer Teil

Der klinische Teil befaßt sich mit dem Albumin-Umsatz bei hospitalisierten alten Menschen. Diese mußten wegen vorwiegend degenerativer Gefäßveränderungen in stationärer Betreuung verbleiben, da eine häusliche Unterbringung wegen fehlender Pflege nicht möglich war. Die Umsatzuntersuchungen wurden bei insgesamt 56 Personen durchgeführt. Bei 35 Versuchspersonen konnten im Verlaufe eines Jahres zwei Albumin-Umsatz-Untersuchungen durchgeführt werden. Bei 21 VP war dies nur einmal möglich. Von diesen 21 VP verstarben 13 Patienten etwa 12 Wochen nach Abschluß der Albumin-Umsatz-Untersuchungen an ihrem Grundleiden. Bei vier Patienten verschlechterte sich der Zustand derart, daß eine Wiederholung der Umsatzuntersuchung wegen fehlender "steady state Bedingungen" nicht sinnvoll war. Vier Patienten wurden in häusliche Pflege entlassen. Zum Abschluß der den Albuminstoffwechsel beeinflussenden Grundkrankheiten wurden die Patienten vorher eingehend internistisch untersucht. Die Diagnosen der in zwei Gruppen aufgeteilten VP enthält Tab.32.

Diagnose	Gruppe I n = 35	Gruppe II n = 21
Apoplexie mit Hemiparese	9	3
Apoplexie " " u.Diabetes	3	5
Allgemeine Sklerose mit Zerebralsklerose	19	7
Allgemeine Sklerose mit Zerebralsklerose u.Diabetes	3	3
Amaurose	1	1
Tumor (Prostata-, Pankreas -)	-	2
	35	21

Tab.32: Aufgliederung der Patienten nach Diagnosen. Bei den Pat. der Gruppe I wurde der Albumin-Umsatz im Verlaufe eines Jahres zweimal, bei den Pat. der Gruppe II nur einmal durchgeführt.

In beiden Gruppen fand sich gehäuft ein Altersdiabetes, und zwar in Gruppe II bei 38 % und in Gruppe I bei 17,1 % der untersuchten Personen. In keinem Fall bestand ein insulinbedürftiger Diabetes. Die Diabetes-Kranken wurden mit Tabletten oder aber mit Diät therapiert. Bei zwei Patienten bestand ein Tumor. Die Ergebnisse dieser beiden VP wurden nicht mitberücksichtigt. Während der Albumin-Umsatz-Untersuchung blieb das Körpergewicht aller untersuchten Personen konstant. Auch traten keine akuten Infektionskrankheiten auf. Lediglich bei 4 VP bestand ein chronischer Harnwegsinfekt mit geringgradiger Proteinurie. Zur Beurteilung, ob chronische Infekte oder andere konsumierende Erkrankungen vorlagen, wurde die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) herangezogen. Diese wird bei alten Menschen bis zu 40 mm/ 1.Std. noch als normal angesprochen. (CHESROW et al.1958; KAREL et al.1956;RAFSKY et al.1952; SIMON 1957).

Es erfolgte eine Einteilung der VP in Gruppen mit niedriger oder hoher BSG, und zwar:

- a) BSG: < 20/1.Std.
- b) BSG: > 19 - 39/1.Std.
- c) BSG: > 40/1.Std. (Tab. 33).

Von den 56 VP der Gruppe I hatten 54 % und 45 % der Gruppe II eine BSG von < 20 mm/1.Std. Bei 34 bis 40 % der alten Menschen bestand zum Zeitpunkt der ersten Albumin-Umsatz-Untersuchung eine BSG zwischen 19 und 39 mm/1.Std., während sie nur bei 15 % darüber lag. Aus dieser Verteilung der Blutsenkungsbeschleunigung kann geschlossen werden, daß bei einer geringen Anzahl der alten Menschen die erhöhte BSG durch einen chronischen Infekt oder eine konsumierende Erkrankung bedingt wurde. Da die BSG-Beschleunigung u.a. mit von der Serumprotein-Konzentration und dem Albumin/Globulin-Quotienten abhängt, wurde die BSG mit der Ges.E.-Konzentration und mit den elektrophoretisch getrennten Albuminen

Gruppe I

Gruppe II

I. Albumin-Untersuchung		n = 35	%	n = 20	%
A. BSG	<19 mm	19	54,3	9	45
B. BSG	19 - 39 mm	12	34,3	8	40
C. BSG	>40 mm	4	11,4	3	15
II. Albumin-Untersuchung		n = 35	%		
A. BSG	<19 mm	24	68,6		
B. BSG	19 - 39 mm	6	17,1		
C. BSG	>40	5	14,3		

Tab. 33 : Häufigkeit normaler oder erhöhter BSG bei alten Menschen der Gruppen I und II
(BSG-Angaben mm/l.Std.)

und Globulinen korreliert. Für diese wurde die Konzentration aus Ges.E. (g%) und den relativen Prozent der Elektrophorese berechnet. Zwischen Ges.Eiweiß-Konzentration und BSG besteht keine Beziehung. Bei alten Menschen lag das Gesamt-E. im Mittel bei 6,8 g% (Tab.34).

Die Auftrennung der Albumine und Globuline mit der Elektrophorese ergab jedoch eine deutliche Erniedrigung des Serumalbumins auf im Mittel 48 rel.% bzw. 3,22 g%. An der oberen Grenze der Norm lagen die Absolutwerte für die α_2 - und β -Globuline. Unter den 56 VP hatten 13 eine relative Vermehrung der γ -Globuline auf über 25 rel.%, bzw. von 2,1 g% im Mittel. Bei 5 von diesen 13 Patienten wurden 2 Albumin-Umsatz-Untersuchungen mit Jod-Albumin durchgeführt, insgesamt also 19 Albumin-Umsatz-Untersuchungen vorgenommen. Bei erhöhtem γ -Globulin fand sich dabei in 7 Fällen eine BSG von < 20 mm, in 8 Fällen lag sie zwischen 20 bis 40 mm und nur in 3 Fällen über 40 mm/l.Std.

Der Anstieg der BSG auf über 20 mm/l.Std. ging mit einer signifikanten Abnahme der Albumin-Konzentration $p = < 0,001$ (BSG 20 bis 40 mm) und $p \leq 0,001$ (BSG ≥ 40 mm/l.Std.) einher. Patienten mit einer BSG von > 40 mm/l.Std. hatten auch eine signifikant höhere β -Globulin-Konzentration ($p \leq 0,05$). Für die α_2 und γ -Globuline ergaben sich keine signifikanten Unterschiede mit Anstieg der BSG. In der Gruppe mit einer BSG von 20 bis 40 mm/l.Std. fand sich aber eine deutlich höhere α_1 -Globulin-Konzentration als bei den VP mit einer BSG von $>$ als 20 mm/l.Std. Da bei der überwiegenden Zahl der untersuchten Personen keine chronischen oder akuten Infekte und keine konsumierenden Erkrankungen sowie Leberzirrhosen nachzuweisen waren, kann der vorsichtige Schluß gezogen werden, daß die Hypalbuminämie Folge des Alterungsvorganges ist und als physiologisch angesprochen werden muß.

	Ges. E.	Alb.	α_1	α_2	β	γ
g%						
n = 93	6,79 ± 0,56	3,22 ± 0,32	0,261 ± 0,048	0,801 ± 0,133	1,05 ± 0,161	1,45 ± 0,426
SSG < 20 mm / l. Std.	6,83 ± 0,38	3,40 ± 0,25	0,265 ± 0,032	0,769 ± 0,139	1,02 ± 0,136	1,38 ± 0,31
g%						
n = 17	6,82 ± 0,52	3,34 ± 0,25	0,242 ± 0,044	0,789 ± 0,116	1,035 ± 0,168	1,416 ± 0,424
SSG 20 - 40 mm / l. Std.	6,86 ± 0,65	3,13 ± 0,26	0,272 ± 0,04	0,827 ± 0,126	1,075 ± 0,156	1,589 ± 0,494
g%						
n = 24	6,80 ± 0,50	3,07 ± 0,22	0,267 ± 0,134	0,858 ± 0,102	1,137 ± 0,178	1,461 ± 0,392
SSG > 40 mm / l. Std.	6,80 ± 0,50	3,07 ± 0,22	0,267 ± 0,134	0,858 ± 0,102	1,137 ± 0,178	1,461 ± 0,392
g%						
n = 11	6,80 ± 0,50	3,07 ± 0,22	0,267 ± 0,134	0,858 ± 0,102	1,137 ± 0,178	1,461 ± 0,392
rel. %						
n = 93	47,6 ± 4,74	47,6 ± 4,74	3,81 ± 0,77	11,72 ± 2,01	15,54 ± 2,00	21,0 ± 4,8
γ Glob. 725 rel%	7,32 ± 0,6	3,13 ± 0,28	0,262 ± 0,036	0,815 ± 0,132	1,065 ± 0,199	2,08 ± 0,312
n = 18	7,32 ± 0,6	3,13 ± 0,28	0,262 ± 0,036	0,815 ± 0,132	1,065 ± 0,199	2,08 ± 0,312

Tab. 34: Gesamteiweiß im Serum in g% und Eiweiß-Konzentration in g% der Albumine und Globuline in Beziehung zur Blutsenkungsgeschwindigkeit bei alten Männern und Frauen.

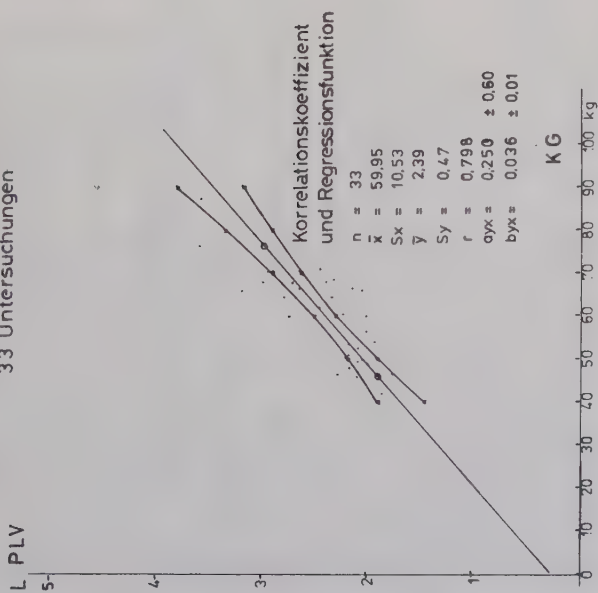
Es mußte deshalb geklärt werden, ob die im Alter anzutreffende Hypalbuminämie Ausdruck einer verminderten Synthese oder eines gesteigerten Albumin-Abbaues ist. Außerdem mußte untersucht werden, inwieweit auch durch den Alterungsvorgang die "body-composition" verändert wird. Da der Albumin-Umsatz beim alten Menschen auch von der fettfreien Körpermasse beeinflußt werden dürfte und die Ergebnisse des Albumin-Umsatzes auf den fettfreien Körperanteil bezogen wurden, soll zuerst die Körperzusammensetzung beim alten Menschen besprochen werden.

Einfluß des Alterns auf die Körperzusammensetzung

Plasma-Volumen

Das Plasma-Volumen wurde entweder mit $J^{125}\text{CAT}$ - oder mit $J^{131}\text{FRA}$ - bzw. $J^{131}\text{HOE}$ - oder mit $J^{131}\text{RISA-Alb.}$ bestimmt. Zwischen Plasma-Volumen und Körpergewicht besteht eine Korrelation (Tab. 35 ; Abb. 4). Bei Männern ist das Plasma-Volumen etwas größer als bei Frauen. Darüber hinaus wird es mit $J^{131}\text{FRA-Alb.}$ größer als mit $J^{125}\text{CAT-Alb.}$ bestimmt. Auch beim alten Menschen ist das Plasma-Volumen im Vergleich zu jüngeren nicht reduziert. Es lag bei Frauen zwischen 39 und 42 ml/kg und bei Männern zwischen 40 und 41 ml/kg. MOORE, der die Messung des PLV ausschließlich mit Evans-Blue vornahm, fand bei Frauen aller Altersgruppen ein PLV von 41 ml/kg und bei Männern ein solches von 45 ml/kg. Mit der Farbstoffverdünnungsmethode wird jedoch ein größeres PLV als mit Jod-Albuminen gemessen. Die Differenzen der eigenen Ergebnisse, zu denen von MOORE sind also ausschließlich methodisch bedingt.

19 σ^2 j²⁵ CAT - ALBUMIN
33 Untersuchungen



37 σ^2 j²⁵ CAT - ALBUMIN
58 Untersuchungen

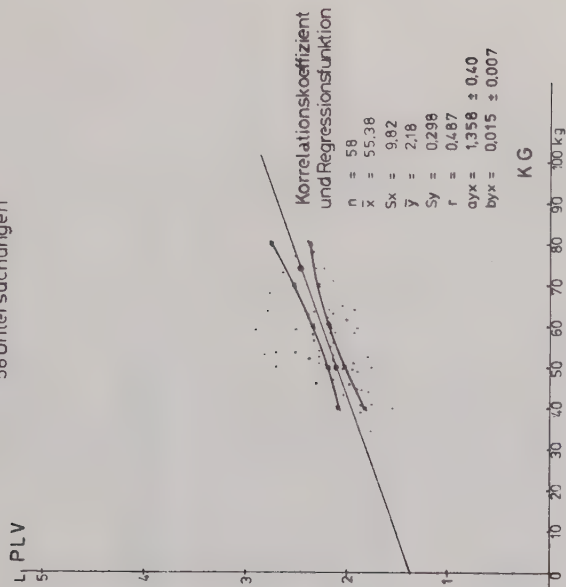


Abb. 4: Abhängigkeit des PLV vom Körpergewicht bei alten Männern und Frauen

I. ^{125}I -CAT-Alb.

Zahl der VP	Zahl der Untersuchungen	KG(kg)	PLV (l)	Korrel.-Koeff. r	Signifikanz p	Regressionsgleichung
♀ 37	58	$55,4 \pm 9,82$	$2,18 \pm 0,3 = 39,35 \text{ ml/kg}$	0,487	0,001	$\text{PLV}(l) = 0,015 \cdot (\text{KG}) + 1,358$
♂ 19	33	$59,9 \pm 10,5$	$2,39 \pm 0,47 = 39,86 \text{ ml/kg}$	0,798	0,001	$\text{PLV}(l) = 0,036 \cdot (\text{KG}) + 0,250$

II. ^{131}I -FRA-Alb.

♀ 17	21	$54,3 \pm 8,7$	$2,31 \pm 0,4 = 42,51 \text{ ml/kg}$	0,048	n.s.	$\text{PLV}(l) = 0,002 \cdot (\text{KG}) + 2,19$
♂ 17	22	$51,24 \pm 9,7$	$2,43 \pm 0,46 = 41,05 \text{ ml/kg}$	0,730	0,001	$\text{PLV}(l) = 0,035 \cdot (\text{KG}) + 0,368$

Tab. 35: Korrelationskoeffizienten, Regressionsgleichungen und Mittelwerte für das Plasmavolumen von alten Männern und Frauen.

Blutvolumen

Das Blutvolumen wurde aus Plasmavolumen und korrigiertem Haematokrit (0,96) errechnet. Der Körperhaematokrit wurde nicht berücksichtigt (Tab. 36 ; Abb.5). Alte Frauen hatten im Mittel ein Blutvolumen von 64 ml/kg ($J^{125}\text{CAT-Alb.}$) bzw. 71 ml/kg ($J^{131}\text{FRA-Alb.}$). Es war bei Männern mit 67 bis 70 ml/kg etwas größer. Auch im hohen Alter bleibt die auf das Körpergewicht bezogene Blutmenge konstant. MOORE gibt für Frauen aller Altersgruppen ein BV von 61 ml/kg und für Männer ein solches von 68 ml/kg an, wenn dieses mit Cr^{51} markierten Erythrozyten gemessen und der Körperhaematokrit mitberücksichtigt wurde. Die untersuchten Versuchspersonen wiesen also keine pathologischen Abweichungen im Plasma- bzw. Blutvolumen im Vergleich zu jüngeren Menschen auf.

Gesamt-Körper-Wasser

Bei alten Menschen wurden bisher nur wenige Untersuchungen über das Gesamt-Körper-Wasser, insbesondere aber die Körperzusammensetzung publiziert (MOORE; GILDER; DISSMANN und Mitarb.).

Bei 14 Männern und 28 Frauen fand sich eine Korrelation zwischen Gesamt-Körper-Wasser und Körpergewicht (Tab. 37 ; Abb.6). Die alten Männer hatten einen mittleren Wassergehalt von 55,6 % des Körpergewichts, der von MOORE für 13 Männer im Alter zwischen 61 und 90 Jahren mit 51,6 % angegeben wurde. Bei 68 alten Frauen betrug der Wassergehalt 49,4 % des Körpergewichts. Bei Frauen einer nicht vergleichbaren Altersgruppe (31 bis 90 Jahre) fand MOORE einen Wassergehalt von 47,2 %. Die hier festgestellten höheren Werte für den Wassergehalt finden ihre Erklärung im geringeren Fettgehalt der untersuchten Personen, die darüber hinaus noch

I. J¹²⁵CAT-Alb.

Zahl d. VP	d. Untersuchungen	KG (kg)	BLV(l)	Korrel. koeff.	Signifi- kanz p	Regressionsgleichung
37 ♀	58	55,38 ± 9,82	3,35 ± 0,52 = 64,1 ml/kg	0,576	<0,001	BLV(l) = 0,03 · (KG) + 1,861
19 ♂	33	59,95 ± 10,53	4,04 ± 0,74 = 67,4 ml/kg	0,808	<0,001	BLV(l) = 0,057 · (KG) + 0,641

II. J¹³¹FRA-Alb.

17 ♀	21	54,34 ± 8,71	3,87 ± 0,62 = 71,21 ml/kg	0,150	n.s.	BLV(l) = 0,011 · (KG) + 3,291
17 ♂	22	59,24 ± 9,72	4,16 ± 0,772 = 70,22 ml/kg	0,721	<0,001	BLV(l) = 0,057 · (KG) + 0,641

Tab. 36 : Korrelationskoeffizienten, Regressionsgleichungen und Mittelwerte für
das Blutvolumen von alten Männern und Frauen

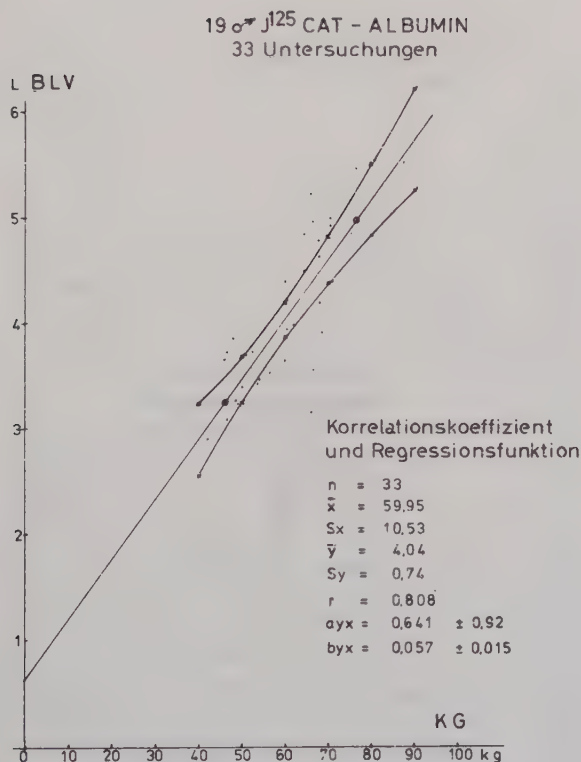


Abb.5 a: Beziehung zwischen Blutvolumen und Körpergewicht.
Untersuchung bei 19 Männern mit J^{125} CAT-Alb.

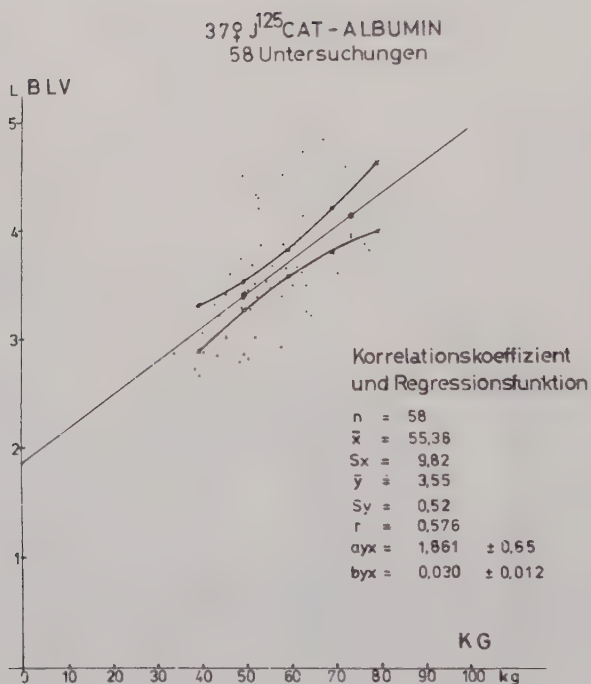
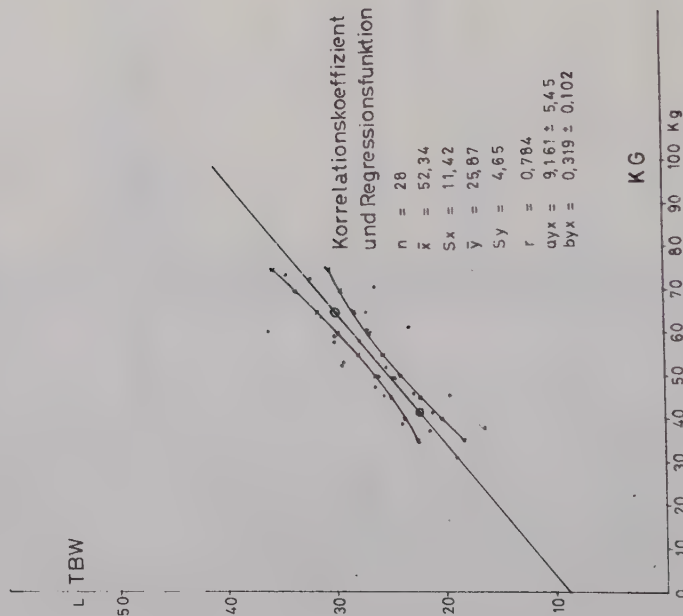


Abb.5 b: Beziehung zwischen Blutvolumen und Körpergewicht.
Untersuchung bei 37 Frauen mit J^{125} CAT-Alb.

Zahl der VP	KG	TBW (1)	Korrel. Koeff. r	Signifikanz p	Regressionsgleichung
n = 14 ♂	60,73 ± 9,24	33,74 ± 5,70	0,87	0,001	TBW = 0,537 · (KG) + 1,115
n = 28 ♀	52,34 ± 11,42	25,87 ± 4,65	0,78	0,001	TBW = 0,319 · (KG) + 9,161
<u>MOORE</u>					
61 - 90 n = 13 ♂	69,42	33,83	0,86		TBW = 0,343 · (KG) + 12,02
31 - 90 n = 34 ♀	62,62	29,57	0,63		TBW = 0,331 · (KG) + 8,84

Tab. 37 : Korrelationskoeffizienten, Regressionsgleichungen und Mittelwerte für das Gesamtkörperwasser (TBW) von alten Männern und Frauen
Zum Vergleich sind die Daten von MOORE mit aufgeführt.

Beziehung zwischen Gesamtkörperwasser
und Körpergewicht bei Frauen.



Beziehung zwischen Gesamtkörperwasser
und Körpergewicht bei Männern.

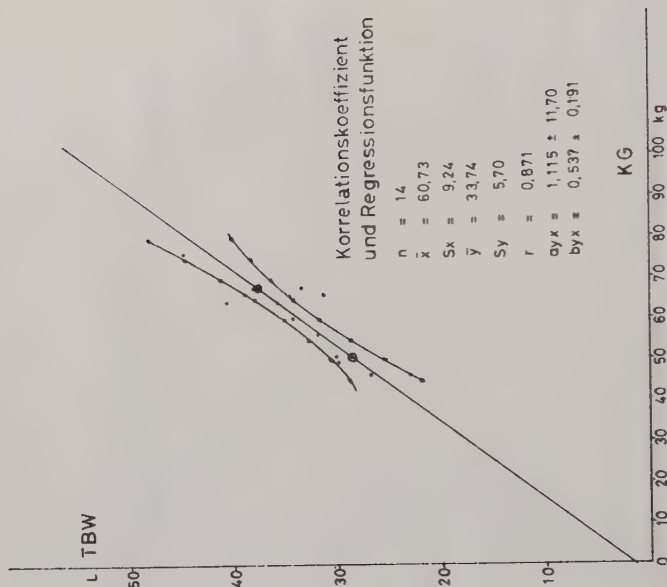


Abb.6: Beziehung zwischen Gesamtkörperwasser und Körpergewicht
bei Männern und Frauen

um 9 bis 10 kg leichter waren als die Probanden von MOORE.

Wasserumsatz beim alten Menschen

Eng verknüpft mit dem Wassergehalt des Körpers und mit dem Alterungsvorgang ist auch der tägliche Wasserumsatz beim alten Menschen. Dieser wurde aus dem Produkt von Abstromrate der THO-Aktivität im Plasmawasser und dem Gesamtkörperwasser berechnet. Er wurde auf das Körpergewicht sowie auf die Zellmasse bezogen. Bei diesem Vorgehen zeigte sich, daß das Körperwasser mit einer Halbwertszeit von 11 bis 12,6 Tagen oder einer Rate von 6,43 bzw. 5,89 %/Tag durch exogenes Wasser ersetzt wird (Tab.38). Dieser Wasserumsatz stellt die Summe des Wasserverlustes über Nieren, Darm und Perspiratio insensibilis dar. Die Untersuchungen erfolgten im Frühjahr und Herbst, d.h. zu Jahreszeiten mit etwa gleicher Außentemperatur. Der auf das Körpergewicht bzw. auf die Zellmasse bezogene Wasserumsatz war bei Männern mit 35 ml/kg bzw. 46,5 ml/kg CBM etwas größer als bei Frauen (30,6 bzw. 43 ml/kg CBM). Der auf das Körpergewicht berechnete Wasserumsatz liegt an der unteren Normgrenze, wenn zum Vergleich die Daten von jüngeren Menschen mit einem Körpergewicht zwischen 40 und 70 kg herangezogen werden (Umsatz = 1500 - 2100 ml/Tag; 30 - 45 ml/kg; HWZ = 10 Tage (BUDDECKE (1971)).

Zahl der vp	HWZ	K%/d ⁻¹	l/Tag	ml/kg	ml/kg CBM
n = 14 ♂	10,92 ± 1,53 Sem ± 0,59	6,43 ± 0,855 Sem ± 0,32	2,15 ± 0,505 Sem ± 0,19	35,4 ± 4,00 Sem ± 1,5	46,46 ± 6,25 Sem ± 2,37
n = 28 ♀	12,63 ± 3,44 Sem ± 0,98	5,89 ± 1,50 Sem ± 0,42	1,59 ± 0,40 Sem ± 0,11	30,56 ± 9,31 Sem ± 2,60	42,93 ± 11,15 Sem ± 3,08
p	n.s.	n.s.	≤ 0,001	n.s.	n.s.

Tab. 38

Wasserumsatz beim alten Menschen.

Die Tabelle enthält die HWZ, die Umsatzraten in %/Tag sowie den Wasserumsatz in l, in ml/kg KG bzw. in ml/kg CBM.

Zwischen Männern und Frauen bestehen keine signifikanten Unterschiede im täglichen Wasserumsatz.

(Sem = standard error of the mean)

Extrazellularflüssigkeit

Änderungen im extrazellulären Flüssigkeitsvolumen treten besonders häufig beim alten Menschen, vor allem bei renalen oder kardialen Störungen auf. Durch sie kann der Albuminstoffwechsel erheblich beeinflusst werden. Es war daher erforderlich festzustellen, ob bei den alten Menschen eine Hyper- oder Dehydratation bestand. Das extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen wurde mit Natriumthiocyanat bestimmt, das ähnlich wie Bromid in geringem Umfang in die Zellen eintritt. Der mit Natriumthiocyanat gemessene Rhodanid-Raum wurde deshalb mit dem Faktor 0,85 korrigiert (DISSMANN).

Die Ergebnisse (Tab. ³⁹ / Abb.7) zeigen, daß auch im hohen Alter die Extrazellularflüssigkeit mit 22 bzw. 23,2 % des Körpergewichtes konstant bleibt. Bei den untersuchten Personen lag somit keine De- oder Hyperhydratation vor.

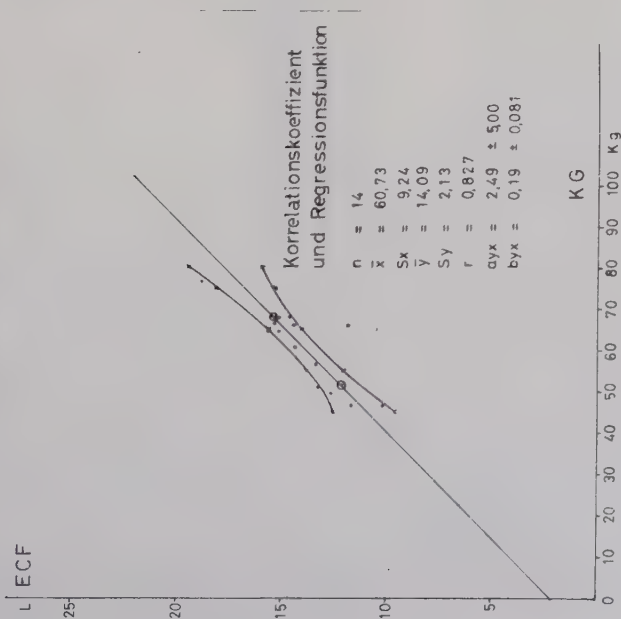
Intrazellularwasser

Der mittlere intrazelluläre Wassergehalt betrug bei den Männern 32,3 %, bei Frauen 27,4 % des Körpergewichtes. MOORE bestimmte nur bei sieben Männern im hohen Lebensalter den intrazellulären Wassergehalt mit 30,7 %/kg. Bei Frauen aller Altersgruppen fanden wir einen solchen von 25,5 %/kg. Die von uns erhobenen Daten entsprechen somit weitgehend dem von MOORE angegebenen Normbereich (Tab. ⁴⁰ /Abb.8). Lediglich der Quotient ICW:TBW von 0,575 bei Männern und 0,55 bei Frauen läßt vermuten, daß im hohen Alter möglicherweise intrazellulär der Wassergehalt etwas reduziert ist. Bei jüngeren Menschen beträgt dieser Quotient etwa 0,6. Diese Unterschiede zwischen jungen und alten Menschen sind nicht relevant.

n = 14 ♂	KG	ECF(l)	Korrel. Koeff.	Signifi- kanz (p)	Regressions- gleichung	% KG
	60,73 ± 9,24	14,09 ± 2,13	0,827	≤ 0,001	ECF = 0,19 · (KG) + 2,49	23,2 ± 1,96
n = 28 ♀	52,34 ± 11,42	11,61 ± 2,06	0,943	≤ 0,001	ECF = 0,17 · (KG) + 2,70	22,18 ± 1,53
MOORE n = 17 ♂ 20-84 J.	70,66	16,88	0,73		ECF = 0,135 · (KG) + 7,35	23,9
n = 17 ♀ 20-74 J.			0,89		ECF = 0,134 · (KG) + 5,27	22,0

Tab. 39 : Korrelationskoeffizienten, Regressionsgleichung und Mittelwert für die Extrazellularflüssigkeit (ECF) beim alten Menschen.
Zum Vergleich sind die Ergebnisse von MOORE mit aufgeführt.

Beziehung zwischen Extracellularwasser
und Körpergewicht bei Männern.



Beziehung zwischen Extracellularwasser
und Körpergewicht bei Frauen.

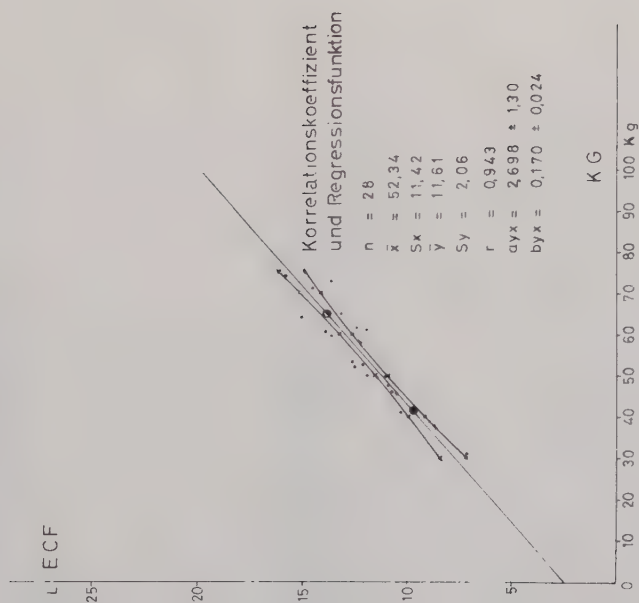
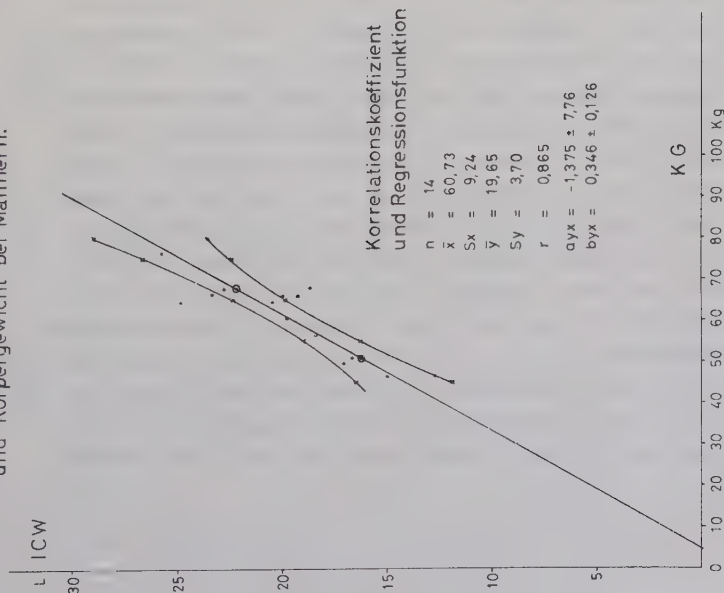


Abb. 7: Beziehung zwischen Extrazellulärwasser und Körpergewicht
bei Männern und Frauen.

	KG	ICW(1)	ICW/TBW	Korrel. Koeff.	Signifi- kanz(p)	Regressions - gleichung
n = 14 ♂	60,73 ± 9,24	19,65 ± 3,70	0,581 ± 0,021	0,865	< 0,001	ICW = 0,346 · (KG) - 1,375
, n = 28 ♀	52,34 ± 11,42	14,33 ± 3,14	0,552 ± 0,051	0,538	< 0,01	ICW = 0,148 · (KG) + 6,582
MOORE						
n = 7	68,09	17,36		0,92		ICW = 0,283 · (KG) - 1,96

Tab.⁴⁰ : Intrazellulärer Wassergehalt in 1 beim alten Menschen.
 Die Tabelle enthält die Korrelationskoeffizienten und
 die Regressionsgleichungen zur Bestimmung des ICW.
 Zum Vergleich sind Ergebnisse von MOORE mit aufgeführt.

Beziehung zwischen Intrazellulärwasser
und Körpergewicht bei Männern.



Beziehung zwischen Intrazellulärwasser
und Körpergewicht bei Frauen.

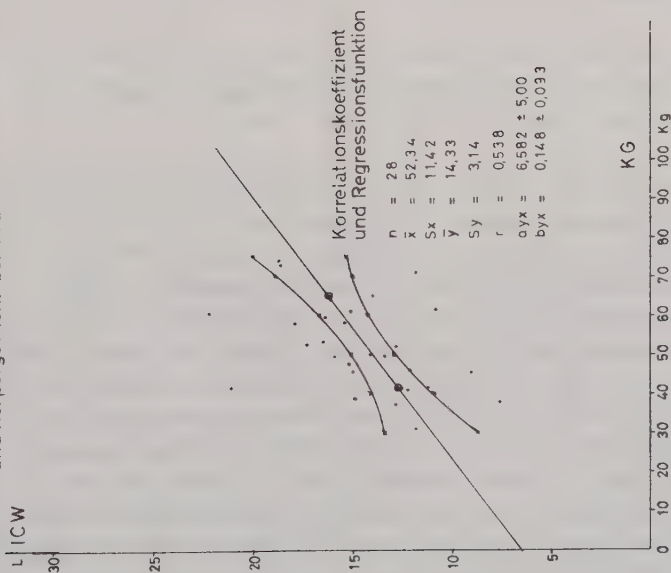


Abb.8: Beziehung zwischen Intrazellulärwasser und Körpergewicht
bei Männern und Frauen.

Fettfreie Körpermasse, total body solids, total body fat
und Zellmasse

Für die fettfreie Körpermasse, die total body solids, das Körperfett und für die Zellmasse besteht eine enge Beziehung zum Körpergewicht (Tab.41 a+b ; Abb. 9 bis 12).

Männer und Frauen der gleichen Altersgruppe unterschieden sich in folgenden Punkten: Die Männer hatten mit 77,3 %/kg eine größere fettfreie Körpermasse als Frauen (68,5 %/kg). Dieser Unterschied wird beim weiblichen Geschlecht durch einen größeren Gehalt an total body solids (TBS) von 50,2 %/KG, insbesondere aber durch einen höheren Fettgehalt von 31 % bedingt. Bei den hier untersuchten alten Männern betrug der Fettgehalt ca. 23 %. Bei jüngeren Menschen wird er von MOORE mit 12 bis 20 % angegeben. Der Alterungsvorgang ist also mit einer vermehrten Fetteinlagerung verknüpft, ein Befund, auf den ebenfalls DISSMANN und Mitarb. hingewiesen haben. Für den Ablauf von Stoffwechselvorgängen ist die fettfreie Zellmasse von wesentlicher Bedeutung. Bislang ist nicht geklärt, ob im höheren Alter die Zellmasse ihren normalen Wassergehalt beibehält, ob sie hydropischer wird, oder aber ob sie durch Wasserabgabe schrumpft. Darüber hinaus kommt es als Teil des Alterungsvorganges zu einer Reduzierung der gesamten fettfreien Zellmasse, wobei der intrazelluläre H_2O -Gehalt konstant bleiben kann. In unseren Fällen wurde keine eindeutige Reduktion der Zellmasse nachgewiesen, wenn man für diese 35 bis 45 %/kg als normal zugrundelegt (MOORE). Der Vergleich der Zellmasse in %/kg von Männern und Frauen ergab, daß entsprechend ihrem geringeren Fettgehalt Männer auch noch im höheren Lebensalter eine größere Zellmasse, d.h. eine größere Muskelmasse als Frauen besitzen. Auf die geringgradige Abnahme der Quotienten ICW:TBW, die für eine Reduzierung des intrazellulären Wassers sprechen könnte, wurde schon hingewiesen, er ist nicht relevant.

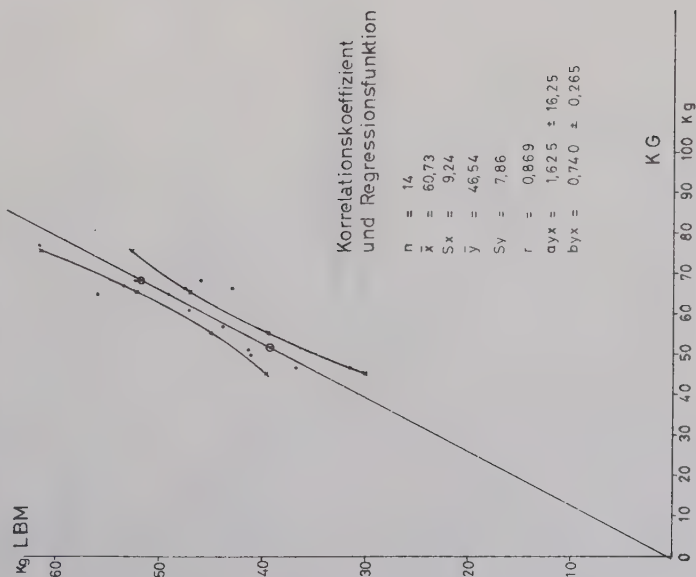
	KG	LBM(kg)	Korrel. koeff.	Signifi- kanz p	Regressions- gleichung	% KG
n = 14	♂ 60,73 ± 9,24	46,54 ± 7,86	0,869	<0,001	LBM = 0,74 · (KG) + 1,625	77,27
n = 28	♀ 52,34 ± 11,42	35,85 ± 6,42	0,780	<0,001	LBM = 0,439 · (KG) + 12,874	68,5
n = 14	♂	TBS(kg) 26,99 ± 5,11	0,836	<0,001	TBS = 0,463 · (KG) - 1,115	44,8
n = 28	♀	26,52 ± 7,98	0,908	<0,001	TBS = 0,634 · (KG) - 6,942	50,15
n = 14	♂	TBF (kg) 14,20 ± 4,56	0,526	n.s.	TBF = 0,260 · (KG) - 1,572	23,58
n = 28	♀	16,28 ± 7,35	0,804	<0,001	TBF = 0,517 · (KG) - 10,802	31,1

Tab. 41a: Korrelationskoeffizienten, Regressionsgleichungen und Mittelwerte für die fettfreie Körpermasse (LBM), die total body solids (TBS) und das Körperfett bei alten Menschen.

	KG	CBM(kg)	Korrel. Koeff.	Signifi- kanz(p)	Regressions- gleichung	% KG
n = 14 ♂	60,73 ± 9,24	28,10 ± 5,29	0,865	0,001	CBM(kg) = 0,495 · (KG) - 1,98	46,27
n = 28 ♀	52,34 ± 11,42	20,37 ± 4,57	0,559	0,01	CBM(kg) = 0,224 · (KG) + 8,665	38,9

Tab. 41b : Regressionsgleichungen zur Bestimmung der Zellmasse (CBM) beim alten Menschen.

Beziehung zwischen fettfreier Körpermasse
und Körpergewicht bei Männern.



Beziehung zwischen fettfreier Körpermasse
und Körpergewicht bei Frauen.

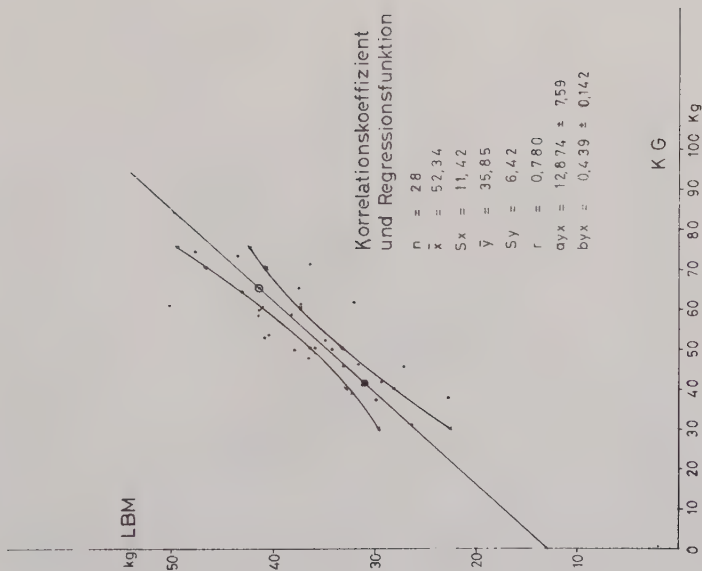
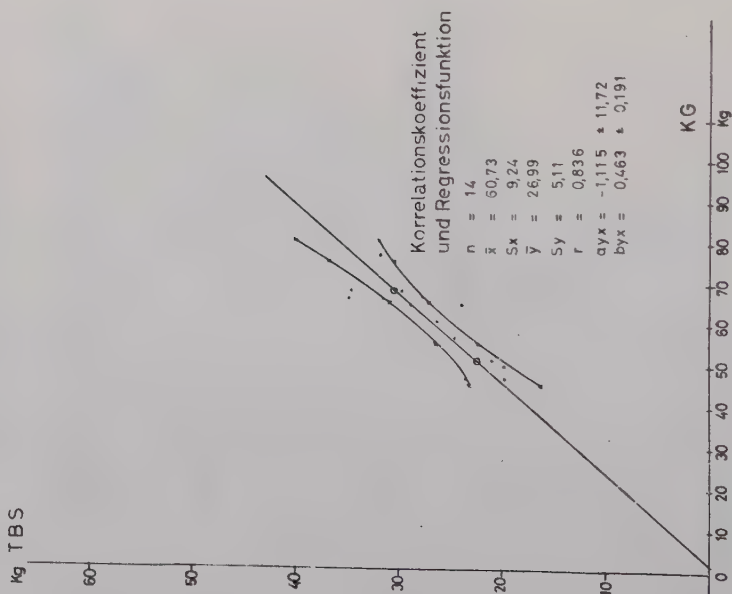


Abb. 9: Beziehung zwischen fettfreier Körpermasse und Körpergewicht bei Männern und Frauen

Beziehung zwischen "total body solids"
und Körpergewicht bei Männern.



Beziehung zwischen "total body solids"
und Körpergewicht bei Frauen.

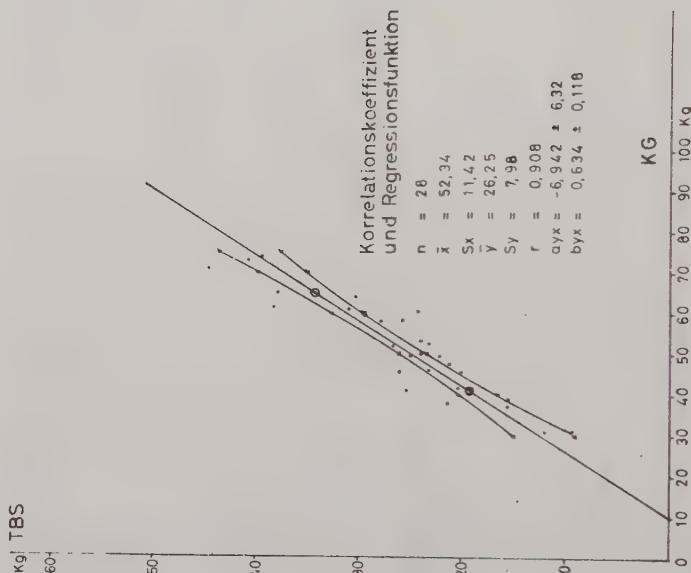
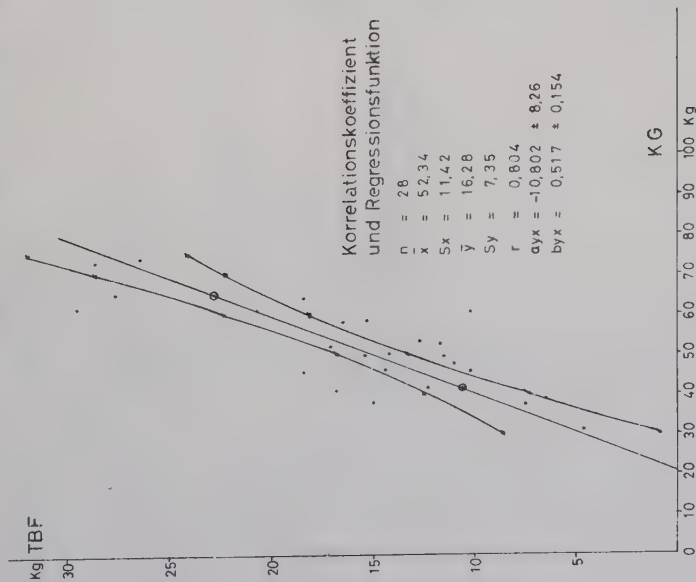


Abb. 10 Beziehung zwischen "total body solids" und Körpergewicht bei Männern und Frauen

Beziehung zwischen "total body fat"
und Körpergewicht bei Frauen.



Beziehung zwischen "total body fat"
und Körpergewicht bei Männern.

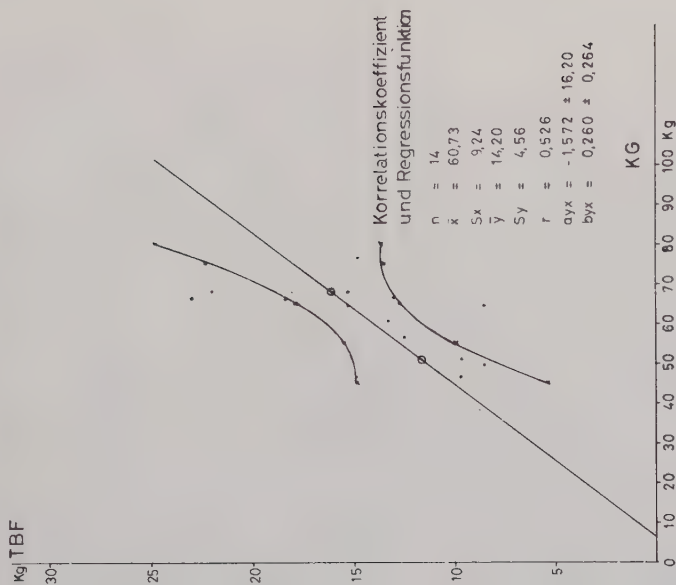


Abb. 11: Beziehung zwischen "total body fat" und Körpergewicht bei Männern und Frauen

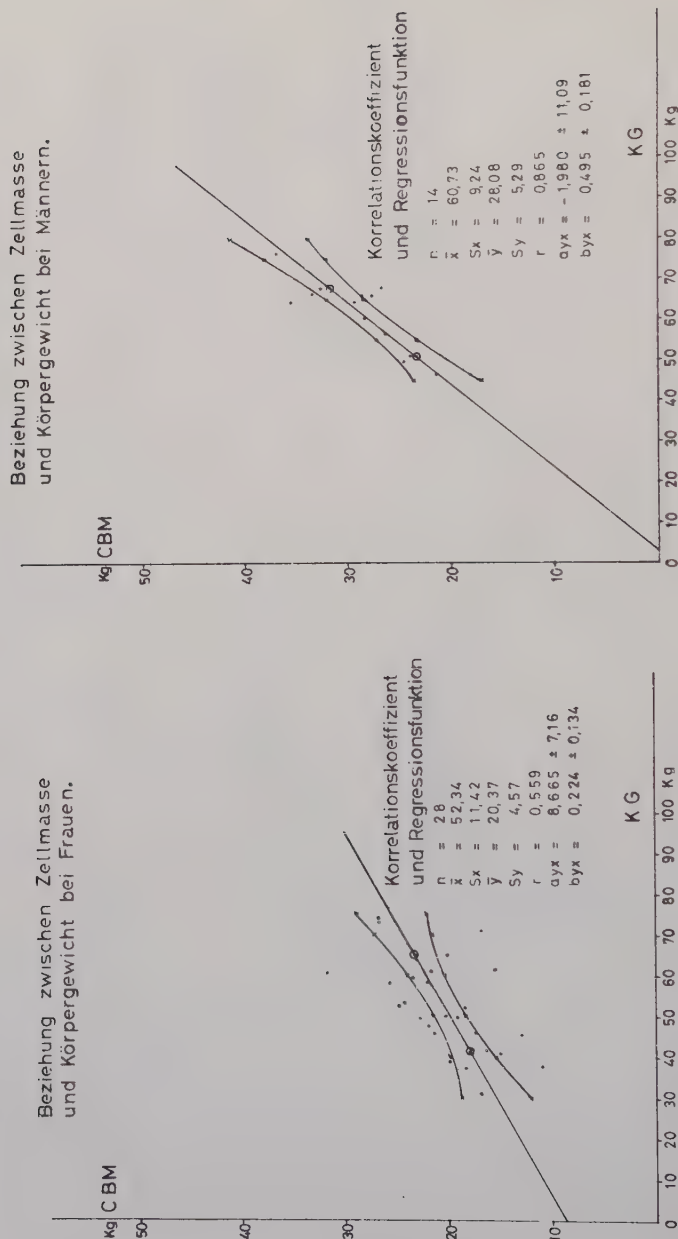


Abb.12 Beziehung zwischen Zellmasse und Körpergewicht bei Männern und Frauen.

Fettfreier Knochen, Bindegewebe

Beim alten Menschen werden Skelettveränderungen in Form von Osteoporose oder in Verbindung mit Osteomalacie gehäuft angetroffen. Derartige Störungen werden oft mit anabolen Hormonen therapiert. Durch Anabolika soll die Neubildung des Knochengerüsts angeregt und sekundär vermehrt Ca^{++} Apatit in der Knochenmatrix abgelagert werden. Da diese u.a. auch aus Proteinen besteht, dürfte deren Regeneration ebenfalls mit einem gesteigerten Eiweißaufbau verknüpft sein. Vor Besprechung der Wirkung des Anabolikums Primobolan® auf den Albumin-Stoffwechsel bzw. auf die Körperzusammensetzung des alten Menschen war daher zu klären, ob im Alter die fettfreie Knochenmasse und das Bindegewebe vermindert sind. Mit Hilfe der angewendeten Methoden konnten weder bei den alten Männern noch bei den alten Frauen Unterschiede in der fettfreien Knochen- und Bindegewebsmasse nachgewiesen werden. Der Anteil des Skelettsystems . am Körpergewicht betrug 7,3 %. Er lag in einem Bereich, der auch für jüngere Menschen als normal angesprochen wird (MOORE) (Tab.42; Abb.13).

Albumin-Umsatz bei alten Menschen:

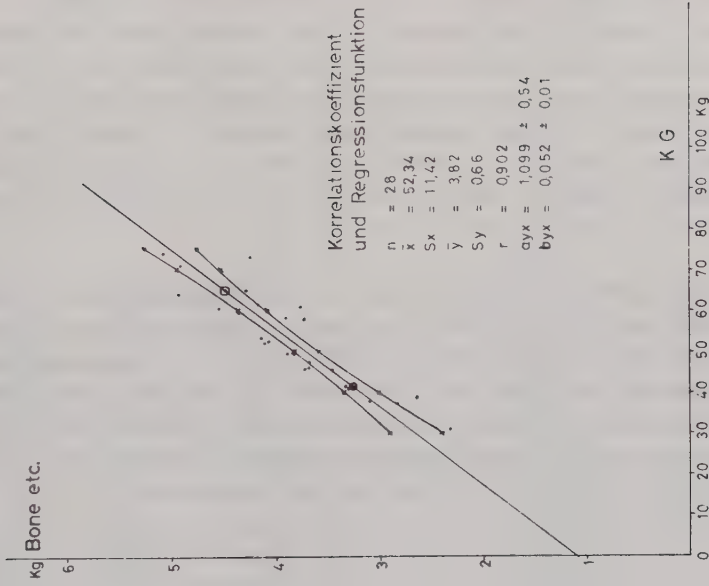
Intravaskuläres Albumin (IVA)

Die meisten Autoren, die den Albumin-Umsatz mit J^{131} - oder J^{125} Alb. gemessen haben, vermuten, daß der Albumin-Abbau vorwiegend in der Blutbahn oder in solchen Compartments erfolgt, deren mobile Albuminmenge im raschen Austausch mit der intravaskulären steht. Für Albumin-Umsatz-Untersuchungen ist die exakte Messung des intravasalen Volumens und somit der intravasalen Albuminmenge Voraussetzung, insbesondere dann, wenn hierfür die Abbaurate $\text{C}_{\text{IVA}} \text{ \% / Tag}$ herangezogen wird.

	KG	BONE etc.	Korrel. Koeff.	Signifi- kanz (p)	Regressions - gleichung	% KG
n = 14	♂ 60,73 + 9,24	4,37 +0,65	0,787	< 0,001	BONE etc. (kg) = 0,055 · (KG) + 1,014	7,2
n = 28	♀ 52,34 + 11,42	3,82 +0,66	0,902	< 0,001	BONE etc. (kg) = 0,052 · (KG) + 1,099	7,3

Tab. 42 : Regressionsgleichung, Korrelationskoeffizient
und Mittelwert für die fettfreie Knochenmasse
(BONE) und das Bindegewebe beim alten Menschen.

Beziehung zwischen Knochen-
und Körpergewicht bei Frauen.



Beziehung zwischen Knochen-
und Körpergewicht bei Männern.

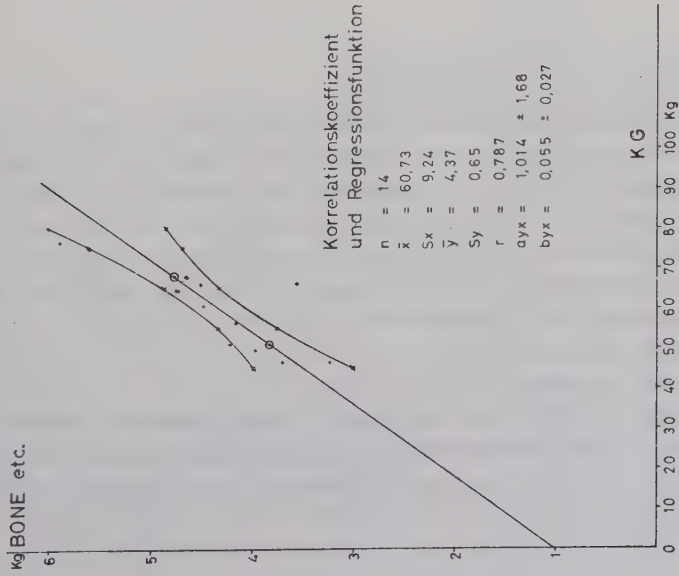


Abb.13 Beziehung zwischen Knochen- und Körpergewicht bei Männern und Frauen

Bei den alten Menschen war bei normalem Eiweiß-Gehalt die Albuminkonzentration im Serum vermindert. Krankheiten, die einen gesteigerten Albumin-Katabolismus oder eine Vergrößerung des Plasmavolumens bedingen, d.h. eine Verdünnung des intravaskulären Albumins, konnten als Ursache für die Hypoalbuminämie ausgeschlossen werden. Bei den alten Menschen war die intravaskuläre Albuminmenge im Vergleich zum mittleren IVA von 118 jüngeren Normalversuchspersonen eindeutig herabgesetzt (Tab. 43 ; Abb.14).

Jüngere Menschen haben eine mittlere Albuminmenge von 126 g (IVA) oder von 1,82 g/kg. Bei den alten Männern und Frauen betrug die auf das Körpergewicht bezogene zirkulierende Albuminmenge nur 1,30 g/kg. Die Differenz im intravaskulären Albumingehalt zwischen jungen und alten Menschen ist statistisch signifikant. Zwischen den beiden Geschlechtern bestanden jedoch keine eindeutigen Unterschiede.

Extravaskuläres Albumin(EVA):

Bei der Messung des extravaskulären Albumins ergaben sich erhebliche Differenzen, wenn dieses einmal mit $J^{131}\text{FRA-Alb.}$ und mit $J^{125}\text{CAT-Alb.}$ sowohl mit der Extrapolationsmethode als auch mit der Analog-Computer-Methode bestimmt wurde. Bei gleichzeitiger Applikation von zwei J^+ -Albuminen und Analyse der Meßergebnisse mit den beiden kinetischen Methoden wurden insgesamt vier unterschiedlich große extravaskuläre Albuminmengen gefunden.

In der folgenden Tabelle (Tab.44) sind die für zwei J^+ -Albumine mit Hilfe der zwei analytischen Methoden bestimmten und mit den experimentell gefundenen Faktoren korrigierten Daten für die extravasale Albuminmenge aufgeführt. Die EVA-

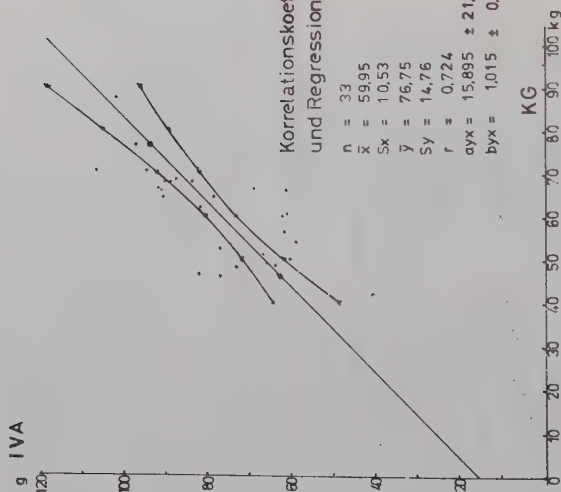
Körpergewicht		Intravasalen Alb.			
kg		g		g/kg	
J ¹²⁵ CAT-Alb.					
n = 35	♂	↑ 59,95 ± 10,53	p = 0,05	↑ 76,75 ± 14,76	♂ = 1,3 ± 0,19
n = 58	♀	↓ 55,38 ± 9,82		↓ 70,54 ± 11,57	p = < 0,001
J ¹³¹ FRA-Alb.					
n = 22	♂	59,24 ± 9,72	p = n.s.	↑ 79,32 ± 14,24	♀ = 1,31 ± 0,24
n = 21	♀	54,34 ± 8,71		↓ 72,85 ± 13,94	p = < 0,001

Literatur s. Tab.69

n = 118	69,12 ± 5,42	126,0 ± 17,8	1,82
---------	--------------	--------------	------

Tab. 43: Intravasales Albumin in g bzw. g/kg bei alten Männern und Frauen.
Tab. Das IVA wurde aus dem Produkt von Plasma-Vol(1) und Serum-Albumin(g/l) berechnet. Im Vergleich zu jüngeren Menschen (Literatur) ist das IVA im Alter vermindert.

$^{19}\sigma J^{25}CAT - ALBUMIN$
33 Untersuchungen



$^{37}\sigma J^{25}CAT - ALBUMIN$
58 Untersuchungen

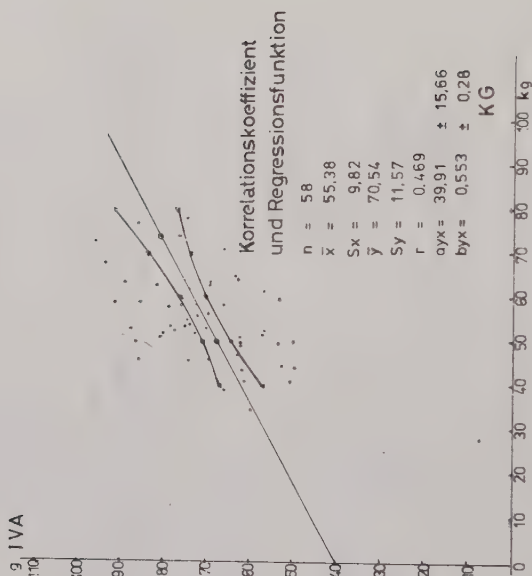


Abb. 14: Beziehung zwischen IVA und Körpergewicht bei alten Männern und Frauen.

Menge ist bei beiden Geschlechtern etwa doppelt so groß wie intravasal. Darüber hinaus haben Männer eine größere absolute EV -Albuminmenge als Frauen. Unter Berücksichtigung des Körpergewichtes ergeben sich jedoch keine eindeutigen Unterschiede für die Albuminmenge in den extravaskulären Compartments, sie betrug 2,8 g/kg Körpergewicht (Tab. 44 ; Abb. 15-17).

Die mit den Faktoren korrigierten Werte dürften die wahrscheinlichste absolute extravaskuläre Albuminmenge wiedergeben. Diese ist bei alten Menschen kleiner als die von anderen Autoren mit verschiedenen Albumin-Präparationen bei insgesamt 118 Fällen gefundene extravaskuläre Albuminmenge von 192,5 g. Wird das EVA jedoch auf das Körpergewicht bezogen, dann haben auch jüngere Normalpersonen eine extravaskuläre Albuminmenge von 2,78 g/kg. Dieser Befund spricht dafür, daß im Alter die extravaskuläre Albuminmenge konstant bleibt. Dieser Vergleich ist jedoch nur bedingt statthaft, da die meisten anderen Autoren eine kleinere EVA:IVA-Relation von nur 1,53 angeben, die in der vorliegenden Untersuchung bei 2 lag. Unter Zugrundelegung eines gleichen EVA:IVA-Verhältnisses von ca. zwei bei jungen und alten Menschen dürfte jedoch im Alter das extravaskuläre Albumin reduziert sein. Die von den anderen Autoren gefundenen EVA:IVA-Relationen zeigten eine erhebliche Streubreite von 0,85 - 2,17. Von NASS und Mitarb. sowie von MARGEN und Mitarb. wurde bei wesentlich jüngeren Menschen ein etwa gleich großes EVA:IVA-Verhältnis von 1,94 bzw. 2,17 wie in der vorliegenden Untersuchungsreihe gefunden. Diese beiden Autoren bestimmten eine extravasale Albuminmenge von 196 bzw. von 339 g. Sie liegt somit weit über den korrigierten Mittelwerten des extravasalen Albumins bei alten Menschen. Unter Berücksichtigung der verschiedenen analytischen Methoden und der nach zwei Verfahren markierten J^+ -Albumine, muß die Frage offen bleiben, welches EVA:IVA-Verhältnis den biologischen Verhältnissen

Körpergewicht

Korrektur

	kg	EPM	EVA:IVA	ANALOG-COMP.	EVA:IVA	g	EVA:IVA	g/kg
j¹²⁵CAT-Alb.								
		g		g				
n = 33	♂	59,95 ±10,53	2,01 ±0,51	104,2 ±27,5	1,38 ±0,31	164 ±30	2,07 ±0,37	2,83 ±0,57
n = 58	♀	55,38 ±9,82	1,95 ±0,36	92,0 ±22,8	1,32 ±0,307			
n = 91	♂ + ♀	57,04 ±10,26	1,97 ±0,42	96,4 ±25,21	1,342 ±0,306			
j¹³¹FRA-Alb.								
n = 22	♂	59,24 ±9,72	2,2 ±0,38	132 ±32,6				
n = 21	♀	54,34 ±8,71	2,3 ±0,33	116,4 ±28,3		149,0 ±29,5	2,0 ±0,35	2,77 ±0,65
n = 43	♂ u. ♀			124,4 ±31,2	1,65 ±0,57			
Literatur(Tab.)								
n = 118		69,12 ±5,42	192,6 ±52,8					2,78

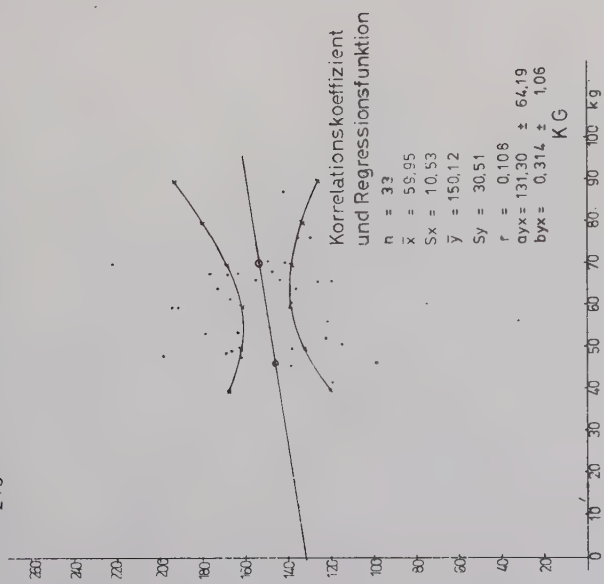
$$p = < 0,025$$

Tab. 44

: EVA-Albumin in g bestimmt mit j²⁵CAT-Alb. bzw. j¹³¹FRA-Alb. und berechnet mit der EPM bzw. dem Analog-Comp. Nach Berücksichtigung der Korrekturfaktoren zum Ausgleich der Abweichungen in den j¹Alb. und den analytischen Methoden ergibt sich nur für das TEA in g eine geringe Signifikanz zwischen Männern und Frauen.

19 $\sigma^2 j^{25} \text{CAT} - \text{ALBUMIN}$
33 Untersuchungen

g EVA₂₊₃



379 $j^{25} \text{CAT} - \text{ALBUMIN}$
58 Untersuchungen

g EVA₂₊₃

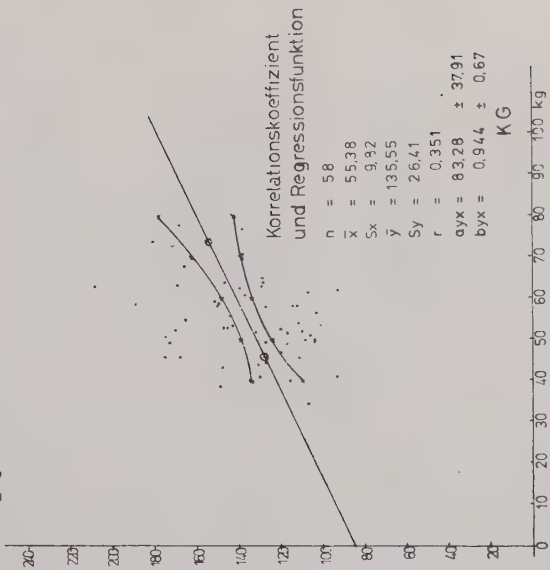


Abb.15: Beziehung zwischen extravaskulärem Albumin EVA und Körpergewicht.
Die Berechnung des EVA erfolgte aus den Daten der Extrapolationsmethode.

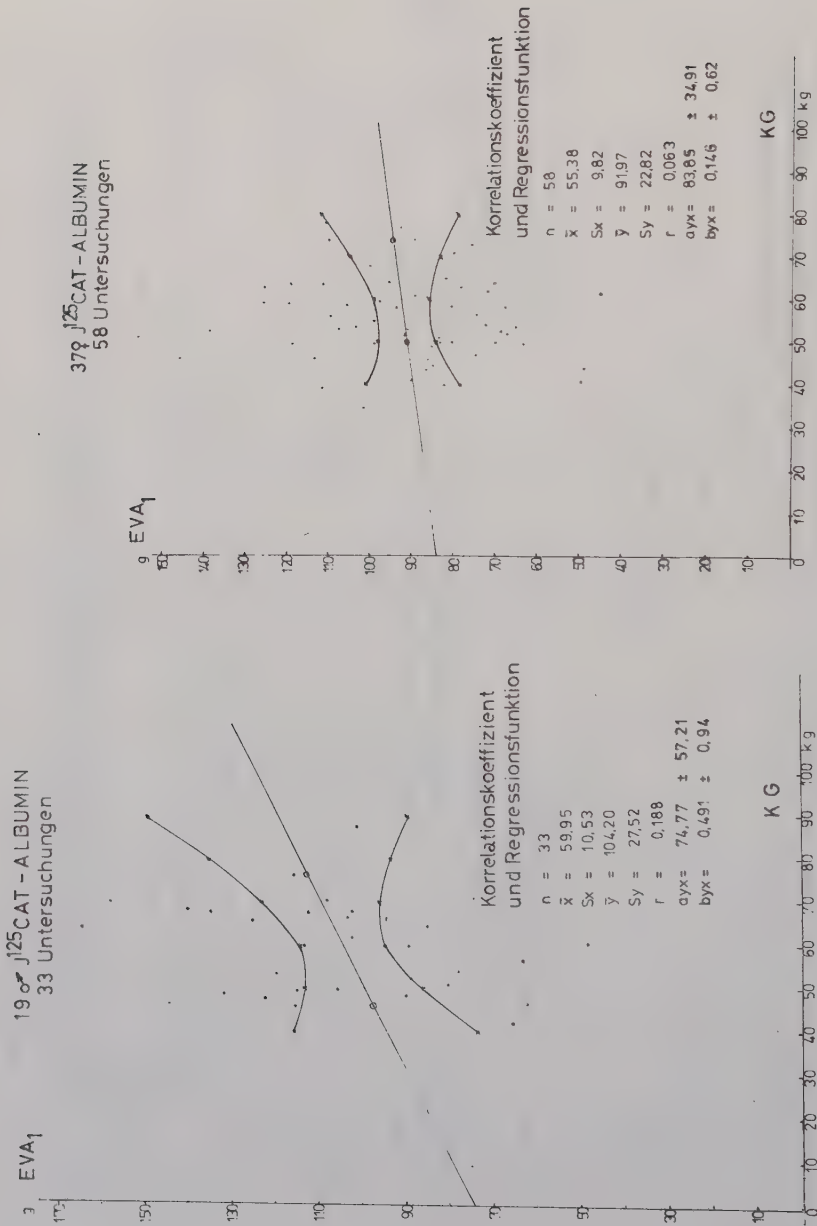
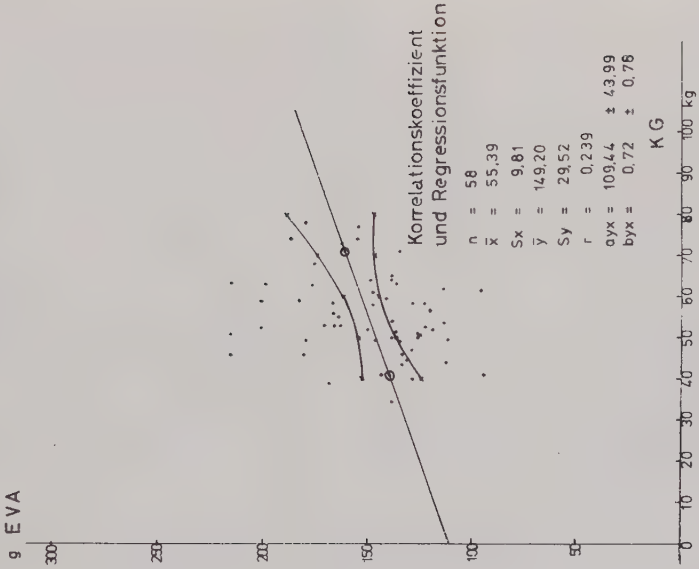


Abb. 16: Beziehung zwischen EVA der Analogcomputermethode und Körpergewicht beim alten Menschen.

49 ♀ j125 und j131 - ALBUMIN nach KORREKTUR
58 Untersuchungen



28 ♂ j125 und j131 - ALBUMIN nach KORREKTUR
33 Untersuchungen

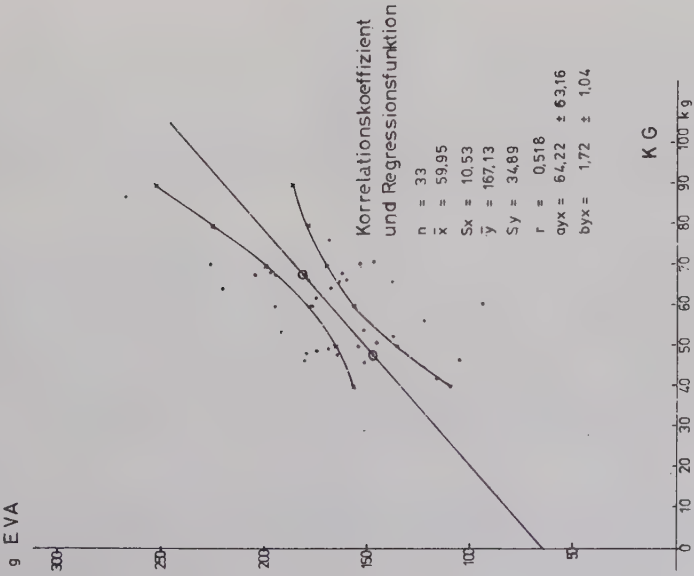


Abb.17: Beziehung zwischen korrigiertem extravaskulärem Albumin (EVA) und Körpergewicht.

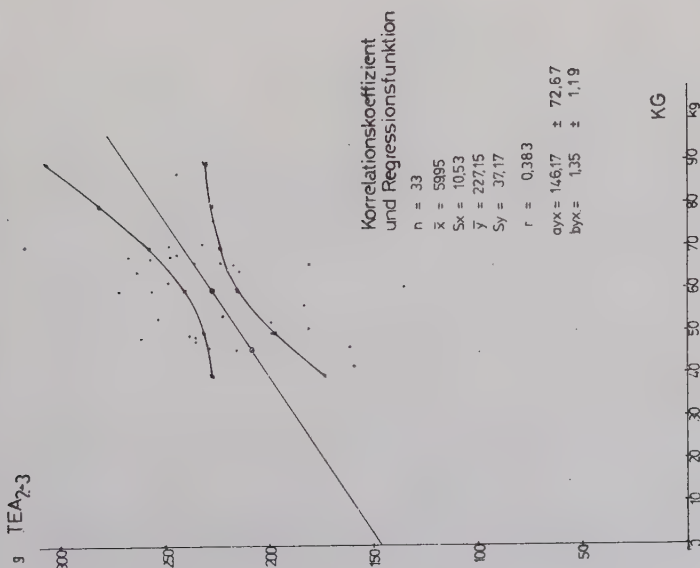
am nächsten kommt. In der vorliegenden Studie konnten aber durch die gleichzeitige Verabfolgung von zwei J^+ -Albuminen zu Fehldeutungen führende Effekte, wie z.B. die unvollständige Verteilung von J^{125} CAT-Alb. zwischen Intravaskular- und Extravasalraum und rein methodisch bedingte Abweichungen im Albumin-Umsatz aufgedeckt und korrigiert werden. So wären z.B. bei alleiniger Applikation von J^{125} CAT-Alb. und bei Auswertung der im Plasma gefundenen J^{125} -Aktivität mit dem Analog-Computer bei Männern nur 104,2 g und bei Frauen nur 92 g extravaskuläres Albumin als dem Alter entsprechend angesehen worden. Das gleiche gilt dann auch für das EVA :IVA-Verhältnis von 1,38 bzw. 1,32 . Durch die Vergleichsuntersuchung mit J^{131} FRA-Alb. konnte aber gezeigt werden, daß mit J^{125} CAT-Alb. das austauschbare, insbesondere aber das extravaskuläre Albumin zu klein bestimmt wird.

Gesamtaustauschbares Albumin (TEA)

Mit den beiden J^+ -Albuminen und den beiden analytischen Methoden wurden ebenfalls wie für das EVA vier verschieden große austauschbare Albuminmengen bei ein und derselben VP gefunden. Die austauschbare Albuminmenge mit und ohne Korrektur zeigte eine enge Korrelation zum Körpergewicht (Abb. 18 a bis c)(Tab.45).

Bei Männern und Frauen bestanden keine signifikanten Unterschiede für die auf das Körpergewicht bezogene, austauschbare Albuminmenge. Sie lag in Abhängigkeit zum applizierten J^+ -Albumin und der benutzten analytischen Methode zwischen 3,00 und 4,34 g. Jüngere Menschen haben mit 4,6 g Alb./kg KG einen wesentlich größeren Albuminbestand als alte Menschen.

19 ♂ J²⁵ CAT - ALBUMIN
33 Untersuchungen



37 ♀ J²⁵ CAT - ALBUMIN
58 Untersuchungen

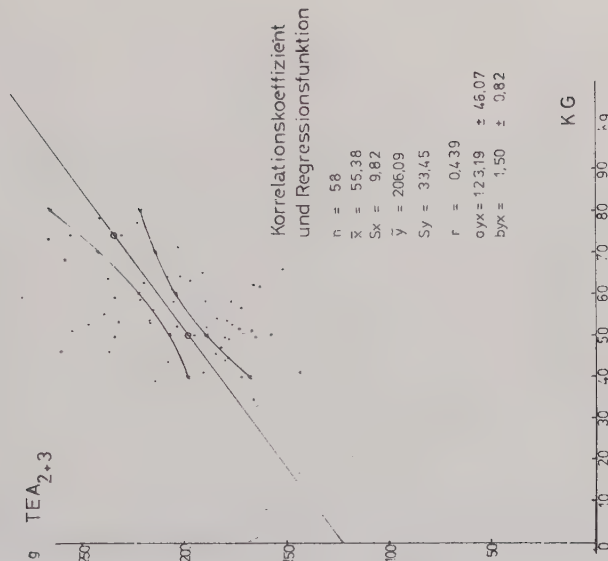
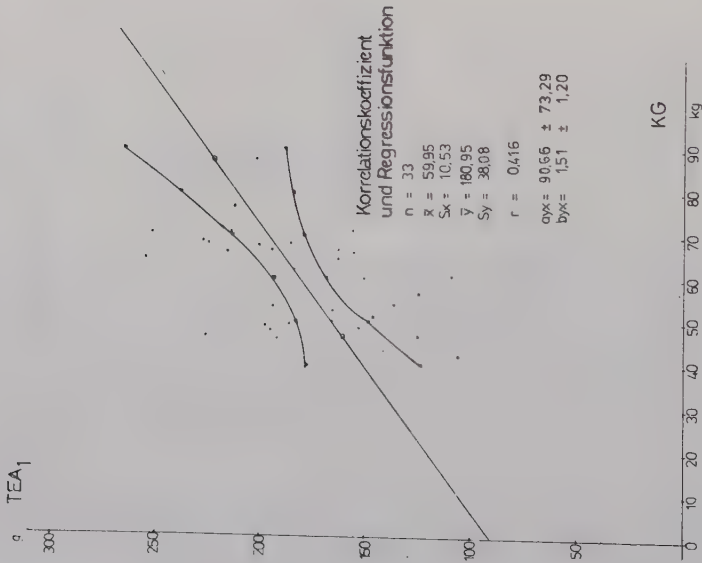


Abb. 18 a: Beziehung zwischen austauschbarem Albumin (TEA) und Körpergewicht bei alten Männern und Frauen. Das TEA wurde mit der Extrapolationsmethode bestimmt.

^{125}I -CAT-ALBUMIN
33 Untersuchungen



^{125}I -CAT - ALBUMIN
58 Untersuchungen

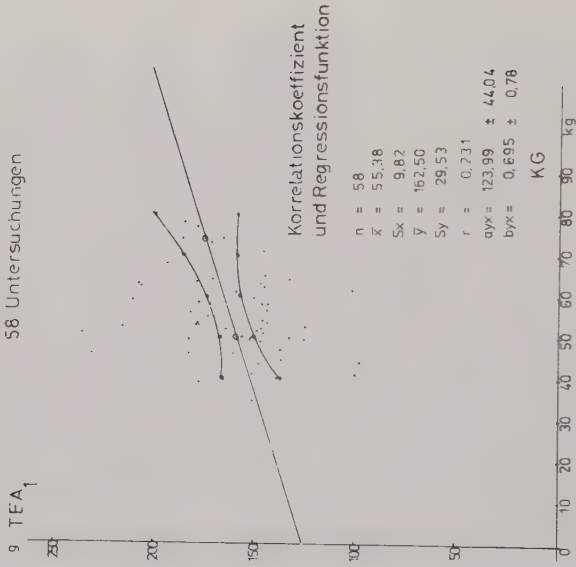
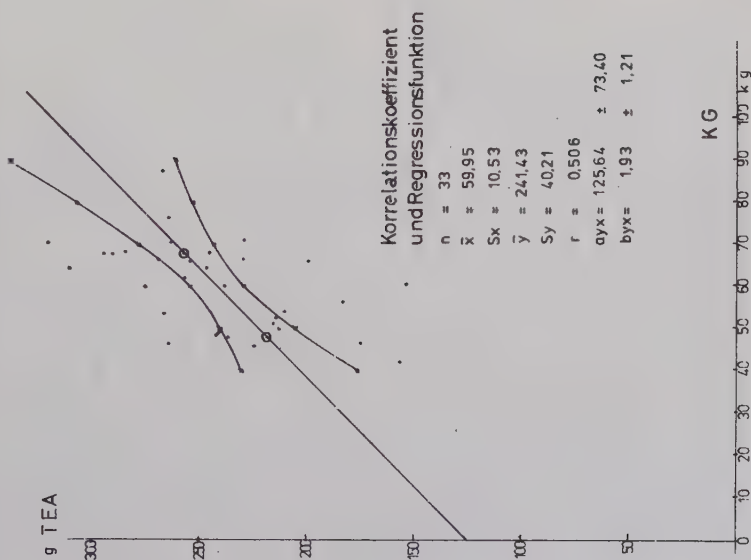


Abb. 18b: Beziehung zwischen TEA (Analogcomputer) und Körpergewicht.

28 ♂ j²⁵ und j³¹ - ALBUMIN nach KORREKTUR
33 Untersuchungen



49 ♀ j²⁵ und j³¹ - ALBUMIN nach KORREKTUR
58 Untersuchungen

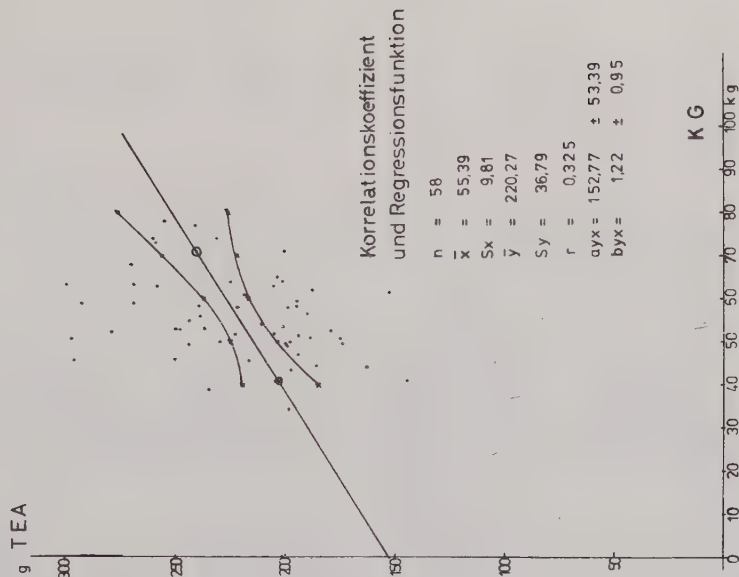


Abb. 18 c: Beziehung zwischen TEA und Körpergewicht. Zugrundegelegt sind alle mit den experimentell gewonnenen Daten der Extrapolations- und Analogcomputer-Methode.

Auch nach Korrektur des TEA ist dieses mit $4,09 \pm 0,71$ g (Männer) und $4,06 \pm 0,83$ g (Frauen) kleiner als bei jüngeren Menschen (Tab. 45).

Für die Beurteilung des mobilen Albumingehaltes ist das Körpergewicht als Bezugssystem ungeeignet. Wie dargelegt, haben beide Geschlechter einen verschiedenen großen Fettgehalt. Im Alter nimmt bei Frauen die Fettmenge stärker zu als bei Männern. Um den störenden Einfluß des Fettgewebes auszuschalten, wurden die Absolutwerte für das TEA mit der fettfreien Körpermasse (Tab. 46 ; Abb. 19 bis 21) oder aber mit der Zellmasse korreliert (Abb. 22 bis 24). Das gleiche Vorgehen wurde für das EVA angewendet (Abb. 25 bis 28).

Die Ergebnisse von 49 Albumin-Umsatz-Untersuchungen bei 16 Männern und bei 25 Frauen mit J^{125} CAT-Alb. ($n = 33$) bzw. J^{131} FRA-Alb. ($n = 16$) wurden derart ausgewertet. Die fettfreie Körpermasse enthielt abhängig vom angewendeten J^+ -Albumin und den analytischen Methoden eine mobile Albuminmenge zwischen 3,84 bis 6,2 g/kg. Während bei Männern und Frauen der auf das Körpergewicht bezogene mobile Albumingehalt gleich groß war, ist dieser bei Zugrundelegung der fettfreien Körpermasse bei Frauen signifikant größer als bei Männern. Auch die korrigierten TEA-Werte /kg LBM sind bei Männern mit $5,31 \pm 1,01$ g/kg kleiner als bei Frauen ($5,79 \pm 0,79$ g/kg). Die Differenzen im mobilen Albumingehalt zwischen den beiden Geschlechtern werden noch eindeutiger, wenn dieser auf die Zellmasse bezogen wird. Männer hatten eine mittlere Zellmasse von $27,54 \pm 5,2$ kg, Frauen eine solche von $21,2 \pm 4,16$ kg. Das darauf bezogene korrigierte TEA betrug bei Männern $8,94 \pm 1,84$ und bei Frauen $10,7 \pm 2,1$ g/kg CBM. In keiner der zitierten Publikationen wurde bisher der Albuminumsatz auf die fettfreie Körpermasse oder aber auf die Zellmasse bezogen.

J^{125} CAT-Alb.	Untersu- chungen	EPM g	Analog-Comp. g	Korrektur
n = 19 ♂	33	227 ± 37	180 ± 38	241,4 ± 40,2
n = 37 ♀	58	206 ± 33	162 ± 29	220,3 ± 37,0

Tab.45: Austauschbares Albumin (TEA) in g bestimmt mit J^{125} CAT-Alb. und berechnet mit der EPM bzw. dem Analog-Computer. Zusätzlich wurden die Mittelwerte für das TEA nach Korrektur von J^{125} Alb. bzw. J^{131} FRA u. J^{125} HOE-Alb. aufgeführt.

TEA pro LEAN-Body-Mass

TEA pro CBM

	LBM kg	EPM g	g/kg	Analog-Comp. g	Analog-Comp. g/kg	CBM kg	EPM g/kg	Analog-Comp. g/kg
J^{125} CAT-Alb.								
n = 16 ♂	45,81 ± 7,71	218,2 ± 39,5	4,85 ± 1,02	180,4 ± 40,3	3,84 ± 0,94	27,54 ± 5,24	8,13 ± 1,87	6,68 ± 1,64
n = 33 ♀	37,81 ± 5,9	206,8 ± 32,4	5,53 ± 0,88	159,6 ± 21,9	4,28 ± 0,69	21,17 ± 4,16	10,04 ± 2,04	7,76 ± 1,56
J^{131} FRA-Alb.								
n = 14 ♂	46,53 ± 7,86	267,0 ± 46,8	5,78 ± 0,73	210,2 ± 47,2	4,56 ± 0,95	28,07 ± 5,29	9,63 ± 1,37	7,61 ± 1,66
n = 21 ♀	37,93 ± 5,73	235,4 ± 32,9	6,24 ± 0,62	189,3 ± 33,7	5,00 ± 0,69	20,81 ± 4,47	11,67 ± 2,36	9,33 ± 1,83
Werte nach Korrektur								
n = 16 ♂			TEA g/KG LBM 5,31 ± 1,01	g/KG CBM 8,94 ± 1,84				
n = 33 ♀			5,79 ± 0,79	10,67 ± 2,07				

Tab. 46

: Fettfreie Körpermasse (LBM) und Zellmasse (CBM) als Bezugssystem für das TEA, das mit J^{125} CAT-Alb. und J^{131} FRA-Alb. mit Anwendung der EPM bzw. eines Analog-Computers bestimmt wurde.

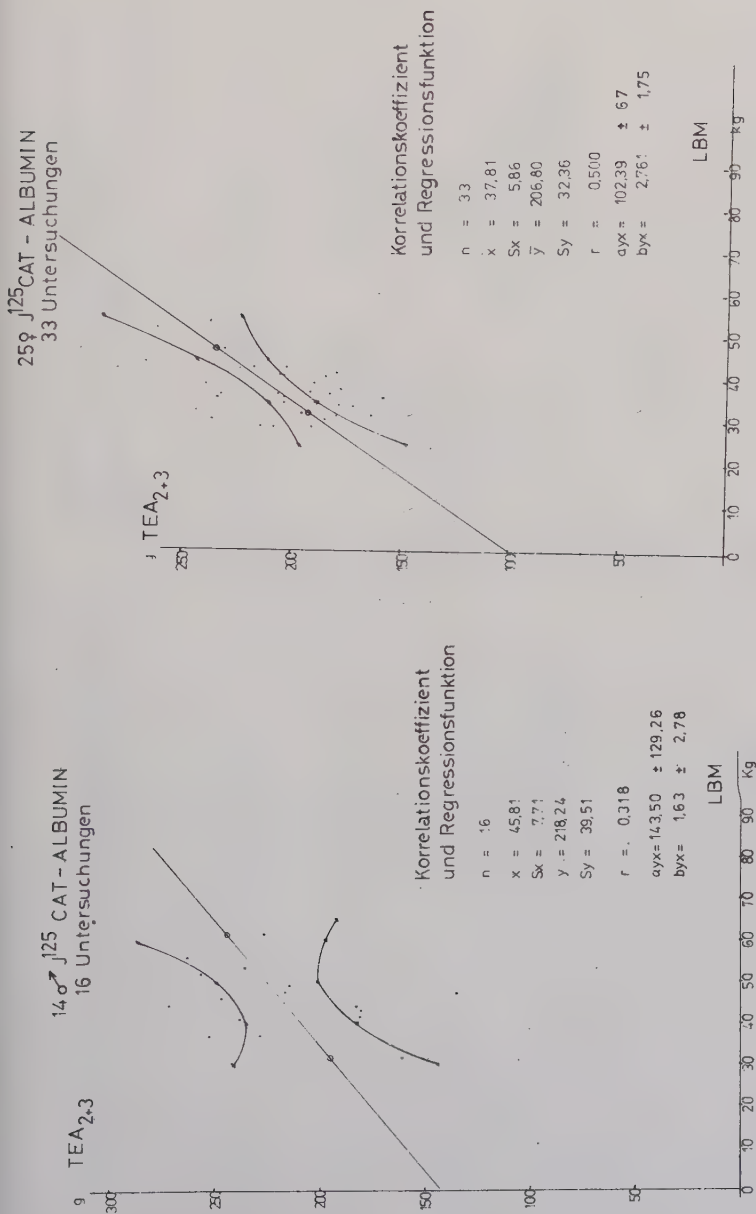


Abb. 19: Beziehung zwischen austauschbarem Albumin (TEA der Extrapolationsmethode) und fettfreier Körpermasse (LBM)

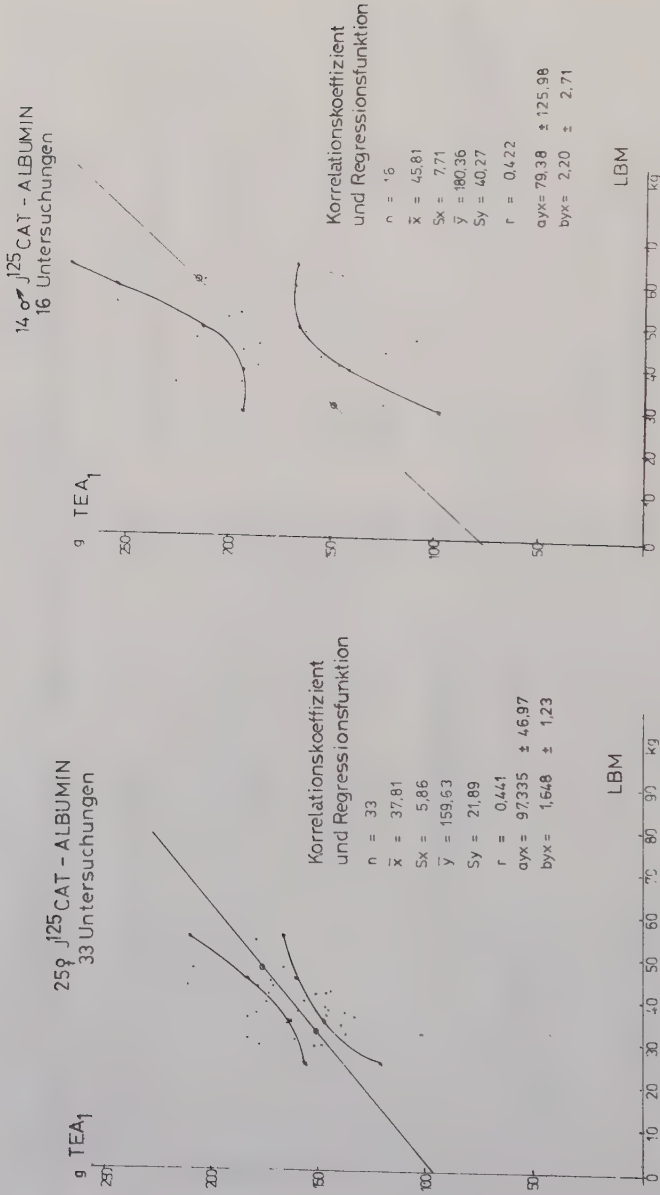
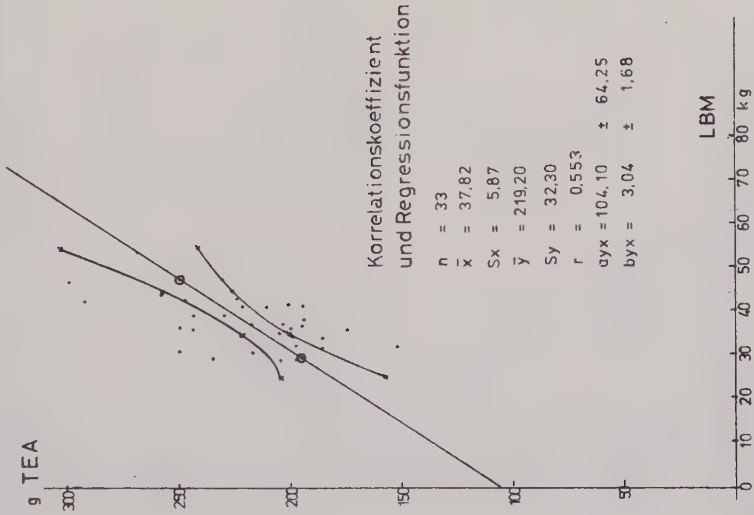


Abb. 20: Beziehung zwischen TEA (Analog-Computer) und fettfreier Körpermasse (LBM).

29 ♀ j²⁵ und j¹³¹ - ALBUMIN nach KORREKTUR
33 Untersuchungen



16 ♂ j²⁵ und j¹³¹ - ALBUMIN nach KORREKTUR
16 Untersuchungen

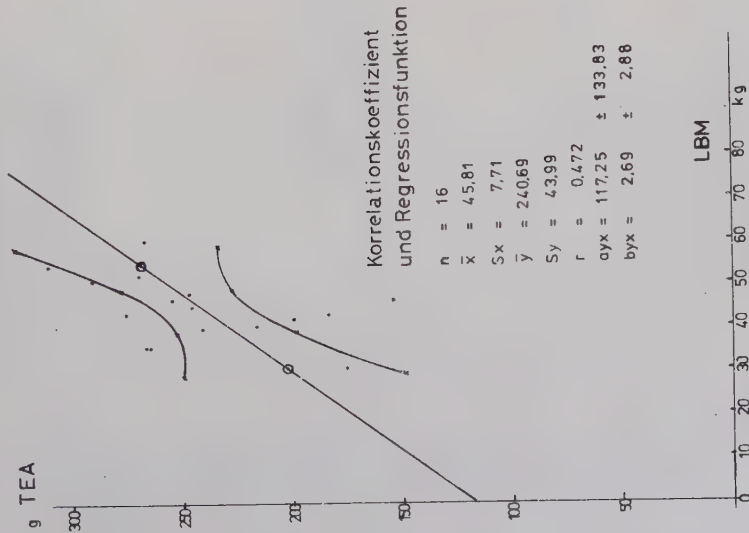
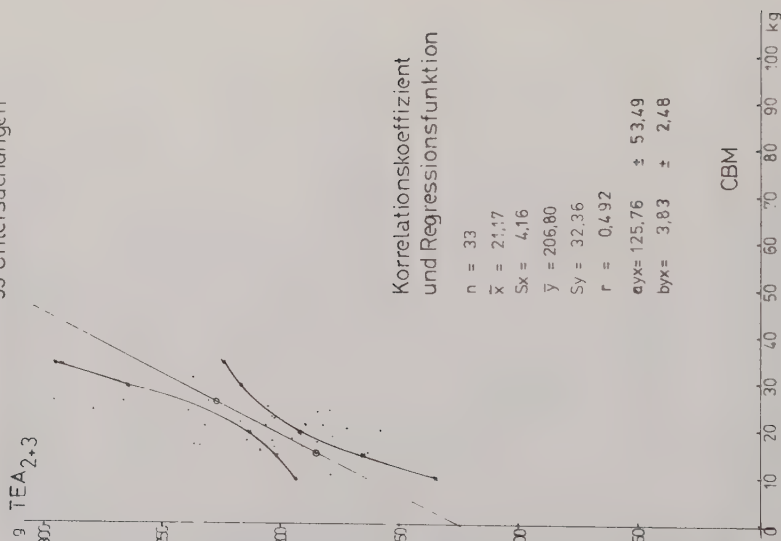


Abb. 21: Beziehung zwischen korrigiertem TEA und fettfreier Körpermasse.

259 J²⁵ CAT - ALBUMIN
33 Untersuchungen



14 J²⁵ CAT - ALBUMIN
16 Untersuchungen

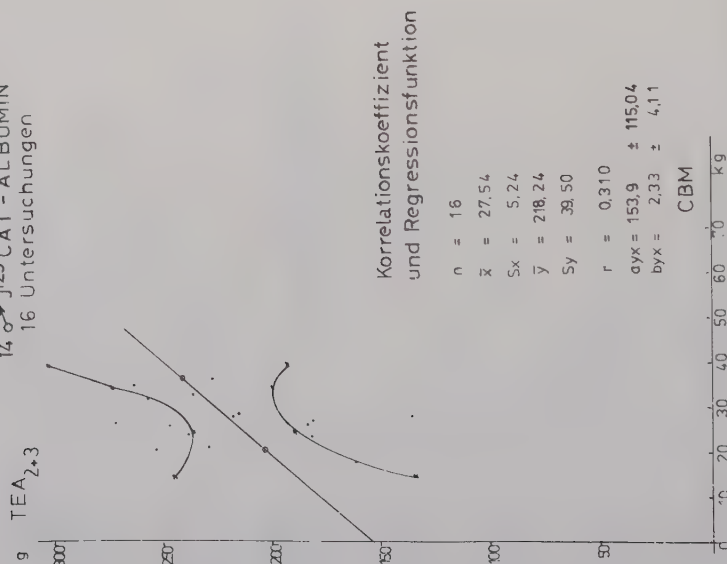


Abb. 22: Beziehung zwischen TEA (Extrapolationsmethode) und Zellmasse beim alten Menschen.

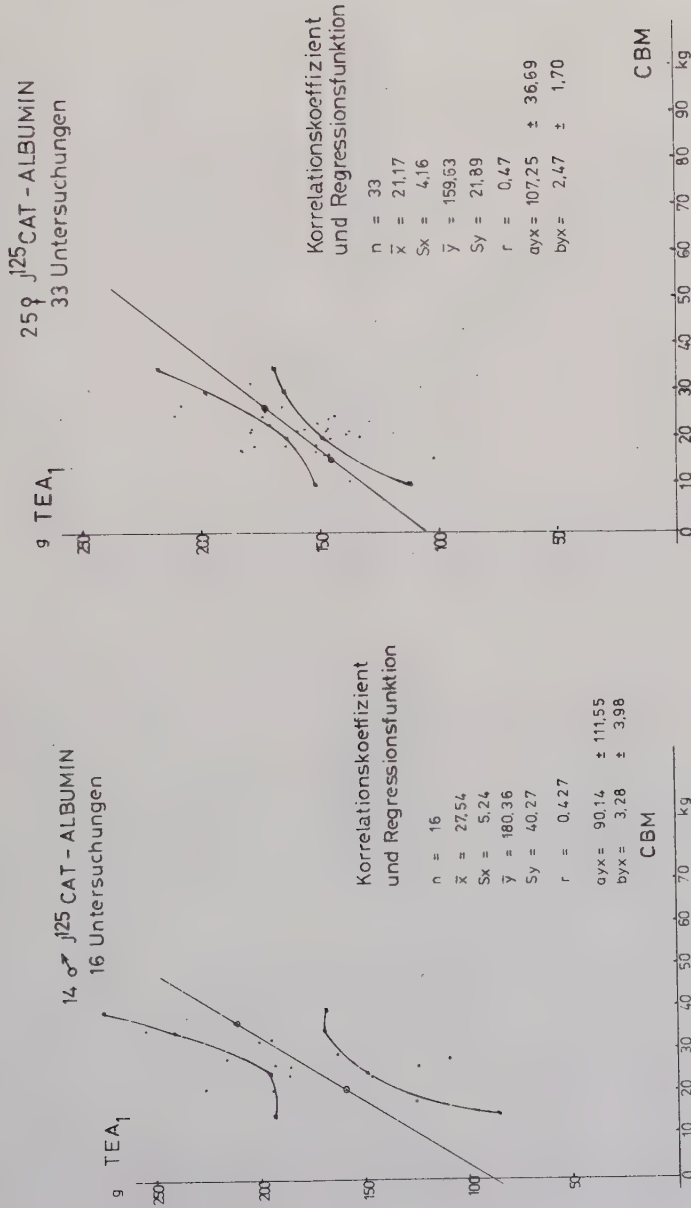
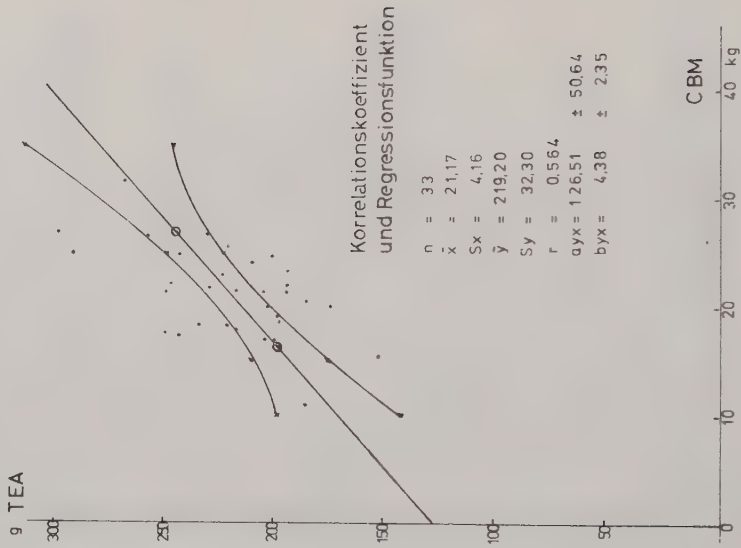


Abb. 23: Beziehung zwischen TEA (Analog-Computer) und Zellmasse (CBM).

29 ♀ j125 und j131 -ALBUMIN nach KORREKTUR
33 Untersuchungen



16 ♂ j125 und j131 -ALBUMIN nach KORREKTUR
16 Untersuchungen

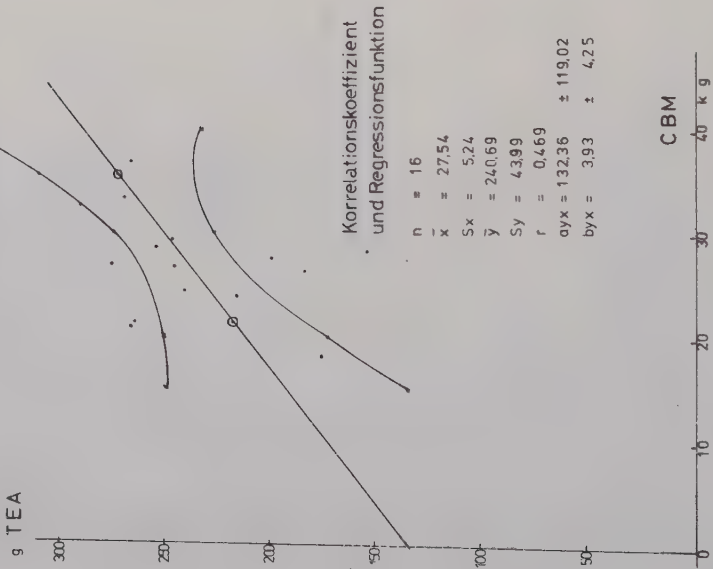
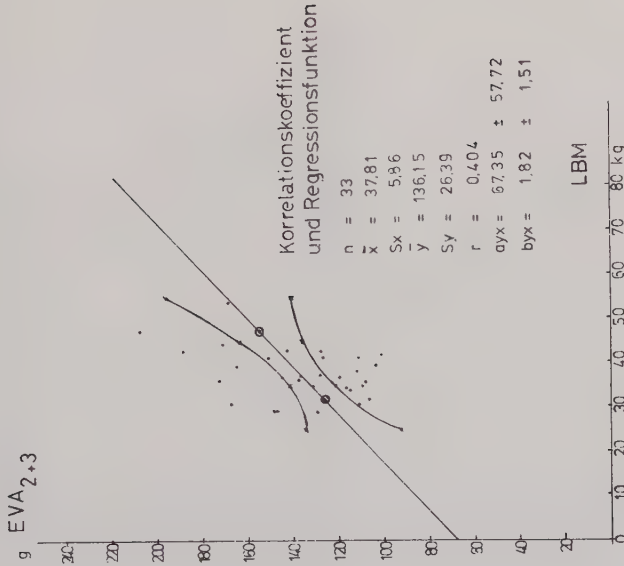


Abb. 24: Beziehung zwischen korrigiertem TEA und Zellmasse.

259 j²⁵CAT - ALBUMIN
33 Untersuchungen



148 j²⁵CAT - ALBUMIN
16 Untersuchungen

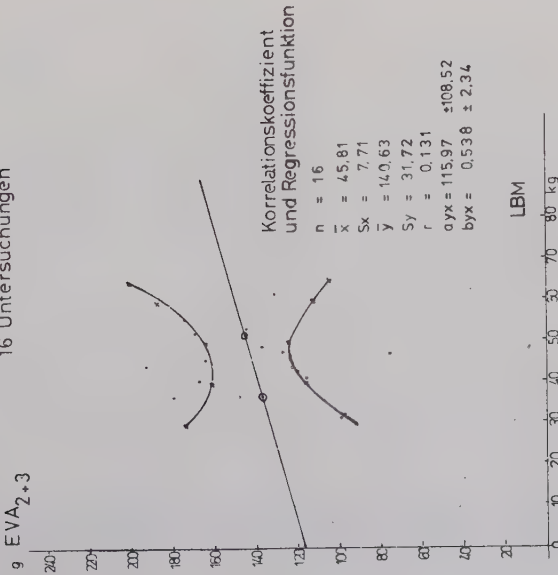
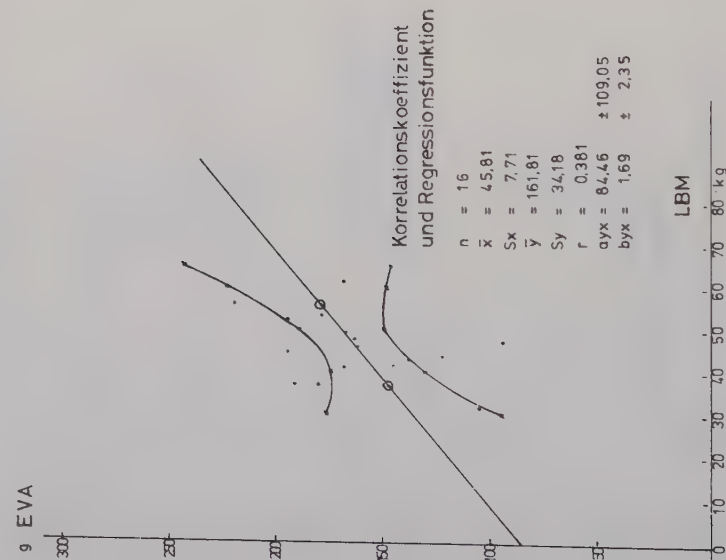


Abb. 25: Beziehung des extravaskulären Albumins (EVA) zur fettfreien Körpermassen. Bestimmung des EVA erfolgte aus den Daten der Extrapolationsmethode.

16 σ J^{125} und J^{31} - ALBUMIN nach KORREKTUR
16 Untersuchungen



29 σ J^{125} und J^{31} - ALBUMIN nach KORREKTUR
33 Untersuchungen

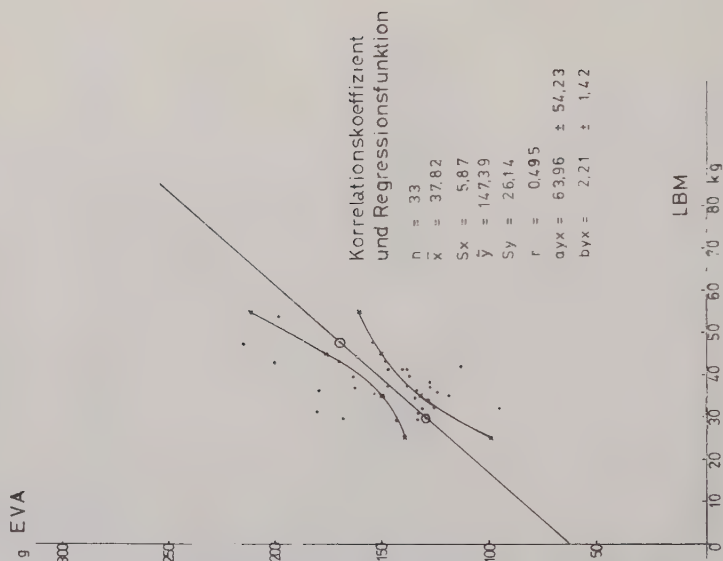
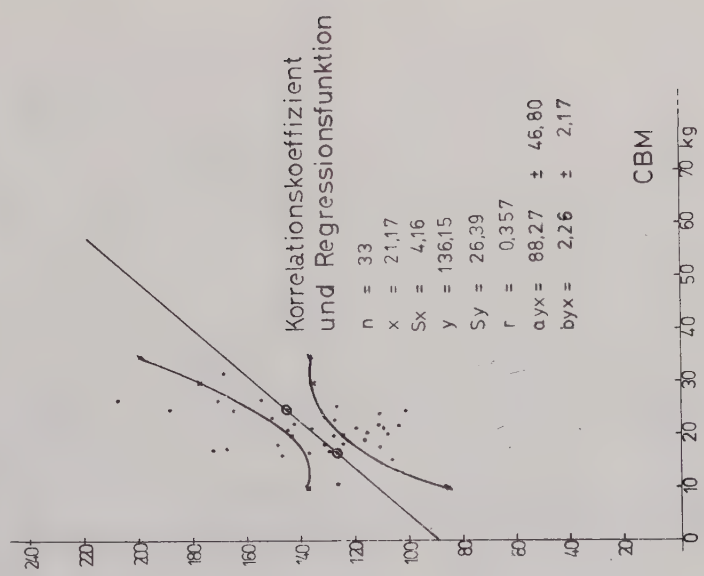


Abb. 26: Beziehung zwischen korrigiertem extravaskulärem Albumin (EVA) und fettfreiem Körpergewicht.

25 ♀ J^{25} CAT - ALBUMIN
33 Untersuchungen

g EVA_{2+3}



14 ♂ J^{25} CAT - ALBUMIN
16 Untersuchungen

g EVA_{2+3}

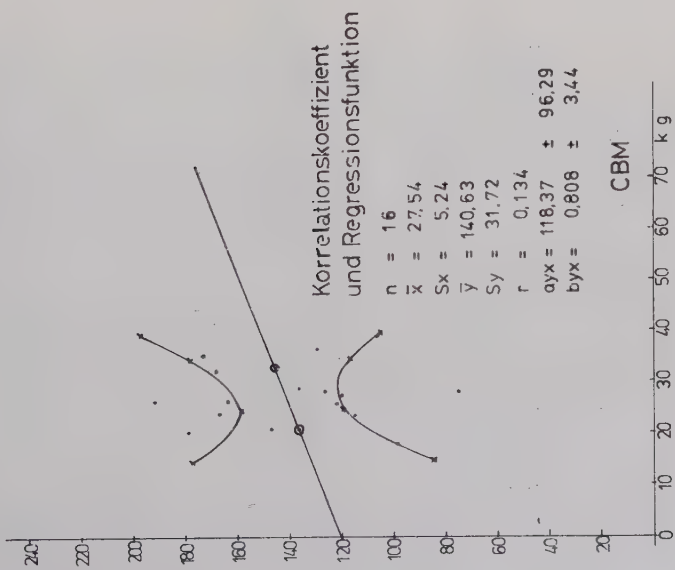
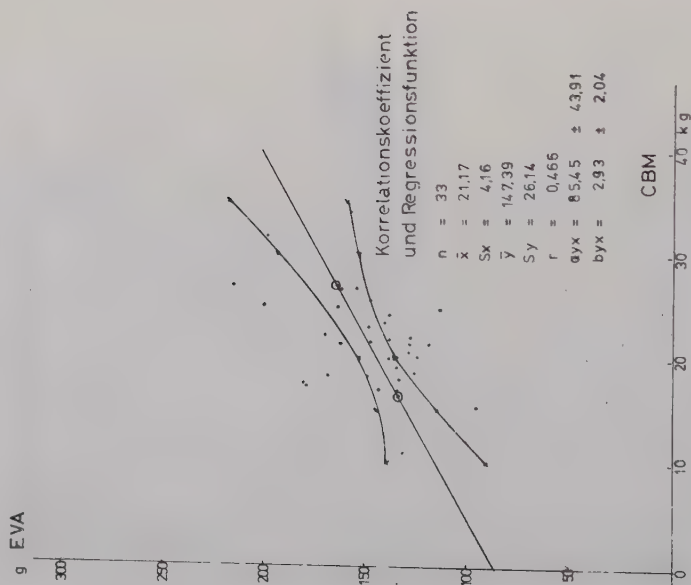


Abb. 27: Beziehung zwischen extravaskulärem Albumin (EVA) und Zellmasse (CBM).
Das EVA wurde aus den Meßdaten der Extrapolationsmethode bestimmt.

29 ♂ j¹²⁵ und j¹³¹ - ALBUMIN nach KORREKTUR
33 Untersuchungen



16 ♂ j¹²⁵ und j¹³¹ - ALBUMIN nach KORREKTUR
16 Untersuchungen

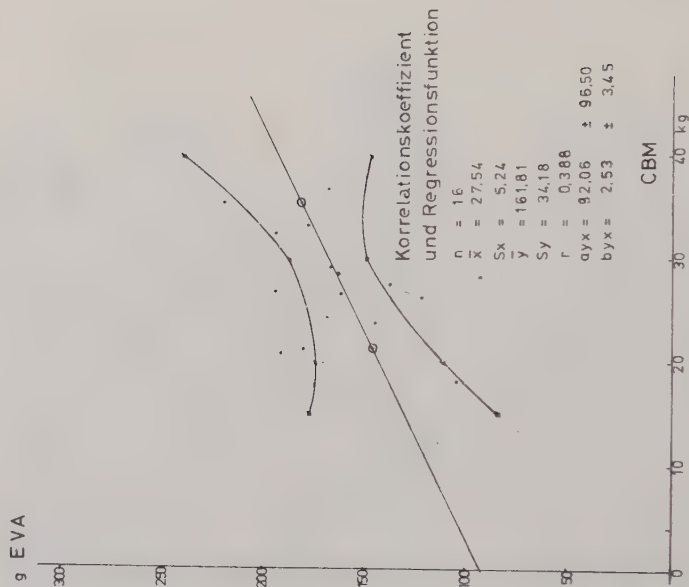


Abb. 28: Beziehung zwischen korrigiertem extrazellulärem Albumin (EVA) und Zellmasse.

Beziehung zwischen BSG und Menge an austauschbarem Albumin

Bei der Besprechung einer möglichen Abhängigkeit der Blutsenkungsbeschleunigung von der Proteinkonzentration der Serum-Protein-Fractionen war ausgeführt worden, daß mit Anstieg der Blutsenkung auf über 20 mm/l.Std. die Serum-Albumin-Konzentration signifikant absinkt. Im folgenden soll anhand der korrigierten Werte untersucht werden, ob eine Senkungsbeschleunigung auch mit einer Abnahme des gesamtaustauschbaren Albumins im extra- und intravaskulären Raum verknüpft ist. Bei VP mit einer BSG bis 20 mm/l.Std. bzw. 20 bis 40 mm/l.Std. wurde eine Aufteilung nach Geschlechtern vorgenommen. Diese erfolgte, wegen der zu kleinen Zahl von Männern und Frauen nicht für die BSG über 40 mm/l.Std. (Tab. 47).

Mit Anstieg der BSG konnte weder bei Männern noch bei Frauen eine Abnahme des austauschbaren Albumins festgestellt werden.

Albumin-Austausch zwischen Blutbahn und Gewebe

Im ersten Teil der Arbeit wurde gezeigt, daß mit den analytischen Methoden unterschiedliche Ergebnisse für den Albumin-Austausch zwischen Blut und Gewebe erhalten werden, und die Geschwindigkeit des Albuminübertrittes in die Extrazellulärflüssigkeit für jede I^{+} -Albumin-Präparation differiert. Im folgenden soll dargelegt werden, ob beim alten Menschen der Albuminflux in Richtung Gewebe normal oder vermindert ist (Tab. 48). Der für $J^{125}_{CAT-Alb.}$ und $J^{131}_{FRA-Alb.}$ mit der Extrapolations- und mit der Analog-Computer-Methode gemessene Albumin-Austausch wurde miteinander verglichen.

BSG <20 mm/l.Std.		KG	TEA	EVA	TEA	EVA	EVA:IVA
			g		g/kg		
n = 17	♂	60,11 ± 9,05	246,52 ±34,4	167,0 ±28,1	4,12 ±0,63	2,87 ±0,52	2,04 ±0,36
n = 32	♀	57,70 ± 9,36	218,4 ±30,2	144,4 ±24,5	3,99 ±0,80	2,74 ±0,67	1,94 ±0,37
BSG 20-40 mm/l.Std.							
n = 9	♂	58,0 ± 8,63	240,7 ± 42,6	169,8 ±30,6	4,17 ±0,59	2,95 ±0,45	2,32 ±0,24
n = 15	♀	52,0 ± 9,5	210,9 ± 43,3	144,2 ±32,7	4,15 ±1,02	2,83 ±0,78	2,04 ±0,33
BSG >40 mm/l.Std.							
n = 11	♂ + ♀	65,45 ± 11,9	232,2 ± 45,0	157,5 ±35,0	3,58 ±0,59	2,44 ±0,59	2,00 ±0,39
Signifikanz BSG 20 - 40 und BSG 40 mm/l.Std. zu BSG 19 mm/l.Std.							
BSG 20 - 40: ♂ p		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,05
BSG 20 - 40: ♀ p		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
BSG >40 mm/l.Std. <0,02		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tab. 47: Beziehung zwischen Blutkörperchengeschwindigkeit und austauschbarem Albumin (TEA, EVA, IVA). Die Tab. enthält die korrigierten Werte für das TEA, EVA, IVA bei alten Männern und Frauen.

Austauschraten k %/die				Albuminaustausch g/kg/die			Albuminaustausch in % IVA
	k ₂	k ₃	C ₂	C ₃	C ₂ +C ₃	C ₂ +C ₃	
J ¹³¹ FRA-Alb. n = 39	60,5 ±12,2	642,2 ±470,0	21,0 ± 7,1	103,0 ± 11,0	123,54 ± 68,4	2,32 ±1,51	165,0
J ¹²⁵ CAT-Alb. n = 43	50,9 ±11,0	571,0 ±419,0	18,1 ± 5,7	68,8 ±52,0	85,0 ±52,7	1,53 ±0,98	117,0
p	<0,001	n.s.	<0,05	<0,02	<0,01	<0,01	
J ¹²⁵ CAT-Alb. n = 21	52,45 ±14,8	538,3 ±243,5	17,54 ± 6,91	66,1 ±37,40	83,63 ±37,50	1,54 ±0,83	120,0

Tab.48 :Albumin-Austausch in g/Tag zwischen Blutbahn und zwei extra-
vasalen Compartments. Die Berechnung der Austauschraten er-
folgte mit zwei J¹²⁵-Albuminen mit der Extrapolationsmethode.

Das mobile Albumin des schnell austauschenden Compartments (C_3) wird mit Raten von 538 %/Tag und 642 %/Tag ($J^{125}\text{CAT-Alb.}$ und $J^{131}\text{FRA-Alb.}$) ausgetauscht, wenn dieser Austausch mit der Extrapolationsmethode berechnet wird. Dies entspricht einem absoluten Albuminflux von 66 bis 103 g/Tag. Der Austausch zwischen Blutbahn und dem zweiten schwerer diffusen Compartment C_2 ist mit einer Rate (k_2) von 51 bis 60 %/Tag oder 17 bis 21 g/die wesentlich kleiner. Insgesamt werden pro Tag etwa 83 bis 123 g intravasales Albumin durch Albumin dieser beiden extravasalen Compartments ersetzt. Auf das Körpergewicht bezogen besteht ein Albuminflux zwischen Blutbahn und Gewebe von 1,5 bis 2,3 g/kg. Mit $J^{131}\text{FRA-Alb.}$ wird ein größerer Albumin-Austausch als mit $J^{125}\text{CAT-Alb.}$ bestimmt. Das intravasale Albumin wird am Tage etwa 1,65 mal durch extravasales Albumin ersetzt ($J^{131}\text{FRA-Alb.}$). Wird dieser Austausch hingegen mit $J^{125}\text{CAT-Alb.}$ gemessen, dann wurde das Plasma-Albumin am Tage nur 1,2 mal mit extravasalem Albumin ausgetauscht.

Wesentlich kleinere Austauschraten als mit der Extrapolationsmethode wurden mit dem Analog-Computer sowohl für $J^{131}\text{FRA-Alb.}$ als auch für $J^{125}\text{CAT-Alb.}$ bestimmt (Tab. 49). Vom $J^{131}\text{FRA-Alb.}$ wurden pro Tag 58 % der intravaskulären Menge oder 44,3 g Albumin ausgetauscht. Vom gleichzeitig applizierten $J^{125}\text{CAT-Alb.}$ traten pro Tag nur 44 % oder 31 g des intravasalen Albumins in extravasale Compartments über. Der mit dem Analog-Computer ermittelte Albumin-Austausch von 58 bis 68 % des intravaskulären Albumins entspricht in etwa dem täglichen Albuminrückstrom in die Blutbahn über die Hauptlymphstränge. Für die Serumproteine ist bislang nur eine gerichtete Permeabilität, d.h. ein Flux von der Blutbahn in das Interstitium, von dort in die Lymphspalten und schließlich in das Lymphgefäßsystem mit Rezirkulation in den Intravasalraum sicher bewiesen. Bei der Punktion des rechten und linken Hauptlymphstranges wurde im Tierversuch in dem gesammelten

Austauschrate k % · die			Albuminflux g/d g/kg		
			Blut $\rightleftharpoons$ Gewebe		
J^{131} FRA-Alb.	k_1	k_2	$k_1 \cdot B$	$k_2 \cdot G$	
n = 43	58,4	37,7	44,3	44,33	0,796
	$\pm 16,5$	$\pm 7,8$	$\pm 13,8$	$\pm 14,00$	$\pm 0,266$
J^{125} CAT-Alb.					
n = 43	42,8	31,8	29,3	29,12	0,524
	$\pm 15,9$	$\pm 7,7$	$\pm 11,0$	$\pm 11,00$	$\pm 0,22$
J^{125} CAT-Alb.					
n = 91	44,1	32,9	31,1	31,1	0,558
	$\pm 15,8$	$\pm 8,7$	$\pm 12,3$	$\pm 12,3$	$\pm 0,24$
n = 33 ♂	46,8	33,4	33,51	33,3	0,571
	$\pm 15,7$	$\pm 7,2$	$\pm 11,3$	$\pm 11,3$	$\pm 0,224$
n = 58 ♀	42,5	32,6	29,8	29,9	0,551
	$\pm 15,9$	$\pm 9,6$	$\pm 12,7$	$\pm 12,7$	$\pm 0,25$
Nach Korrektur mit Faktor 1,5					
n = 91	66,6	-	47,0	47,0	0,84
(♂ + ♀)	$\pm 23,7$		$\pm 18,6$	$\pm 18,6$	$\pm 0,36$

Tab.⁴⁹ : Bestimmung der Austauschrate und des Albumin-Austausches mit J^{131} FRA- bzw. J^{125} CAT-Alb. beim alten Menschen.
 Die Berechnung erfolgte mit dem Analog-Computer. Mit J^{125} CAT-Alb. wurden insgesamt 91 Untersuchungen durchgeführt und eine Aufgliederung der Ergebnisse von Männern und Frauen sowie eine Korrektur mit dem Faktor 1,5 für die Austauschrate k_1 sowie für den Albumin-Austausch Blut $\rightarrow$ Gewebe in g/Tag vorgenommen.

Lymphvolumen eine Protein- und Albuminmenge gefunden, die pro Tag etwa 60 % der Plasmaproteinmenge ausmachte (DRINKER u.FIELD ; COURTICE u.YOFFEY; RUSZNIAK und Mitarb.).

Die mit den Daten des Analog-Computers errechneten prozentualen und absoluten Werte für den Albumin-Austausch stimmen somit mit dem auf ganz andere Art gefundenen Albuminflux zwischen Blut und Gewebe überein. Dieser Albuminflux scheint beim alten Menschen nicht herabgesetzt zu sein. Zwischen Männern und Frauen bestanden keine signifikanten Unterschiede im täglichen Albumin-Austausch.

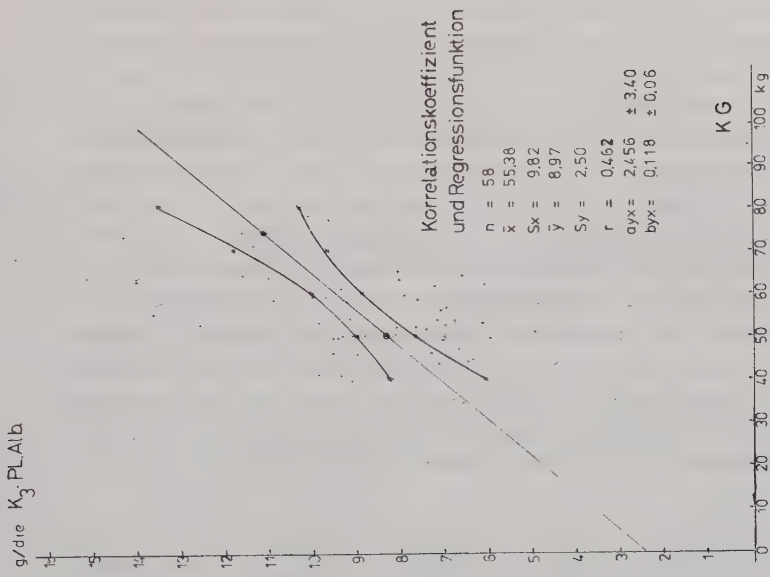
Synthese und Abbau des Körperalbumins

Unter steady state-Bedingungen entsprechen sich Synthese und Abbaurate des Albumins. Wie in Teil I dargelegt, ist ein direkter Vergleich der Abbaurate k_1 (EPM) und der Abbaurate k_3 (Analog-Computer) in %/Tag nicht möglich, da die Abbaurate der EPM den auf das TEA bezogenen prozentualen täglichen Abbau, die Rate der Analog-Computer-Methode den intravaskulären Albumin-Katabolismus wiedergibt.* Wie in Teil I dargelegt, bestanden jedoch im absoluten Albumin-Abbau g/Tag keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden J^+ -Albumin-Präparationen, sowohl nach der Analog-Computer- als auch nach der EPM-Methode.** Mit letzterer wurden aber ein um etwa 10 % höherer Albumin-Abbau als mit dem Analog-Computer gefunden. Der Albumin-Abbau zeigte eine enge Korrelation zum Körpergewicht (Abb.29).

*Tab.14,15; **Tab.20

378 j²⁵CAT - ALBUMIN
58 Untersuchungen

g/die K₃ PLAlb



19 σ j²⁵CAT - ALBUMIN
33 Untersuchungen

g/die K₃ PLAlb

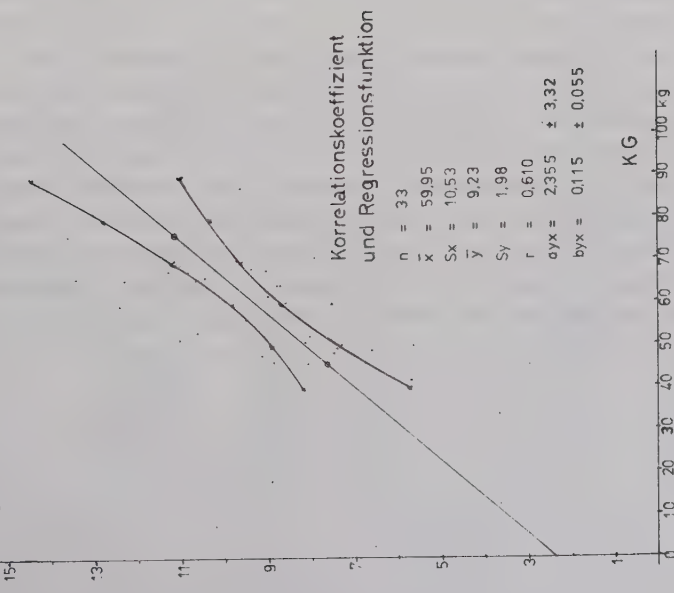


Abb. 29: Beziehung zwischen Albuminabbau (g/die) und Körpergewicht. Der Abbau wurde aus der Clearance des im Plasmaraum befindlichen j²⁵Alb. mit dem Analogcomputer bestimmt (k₃ · IVA).

Bei den alten Menschen lagen die Raten k_1 und k_e für den Abbau des gesamtaustauschbaren Albumins nach der EPM und für denjenigen des intravaskulären Abbaues (k_3 -Analog-Computer) in etwa der gleichen Größenordnung wie bei 237 aus der Literatur zitierten Fällen. Bei jüngeren Menschen wird das Gesamtalbumin mit einer Rate von 4,55 %/Tag, das intravaskuläre mit einer solchen von 11,3 % abgebaut. Die mit den beiden Albumin-Präparationen gemessenen Abbauraten betrugen bei alten Menschen 3,95 und 4,84 %/Tag für das TEA bzw. 11,9 und 12,7 %/Tag für das IVA. Bei dieser guten Übereinstimmung könnte gefolgert werden, daß auch im höheren Lebensalter der Albumin-Umsatz konstant bleibt. Da das gesamte austauschbare und auch das intravaskuläre Albumin bei alten Menschen kleiner als bei jüngeren Menschen ist, findet man im Alter trotz unveränderter Abbauraten dennoch einen um etwa 3 g kleineren Albumin-Umsatz. Diese Aussage ist jedoch nur dann statthaft, wenn auch der auf das Körpergewicht bezogene Albumin-Umsatz erniedrigt ist (Tab. 50).

Bei 91 Messungen des Albumin-Umsatzes $J^{125}\text{CAT-Alb.}$ und 43 Untersuchungen mit $J^{131}\text{FRA-Alb.}$ wurden pro Tag und pro kg in Abhängigkeit von der analytischen Methode ein Albumin-Katabolismus von 0,16 bis 0,196 g nachgewiesen (Tab.51). Bei 237 jüngeren Menschen wurde von den anderen Autoren ein mittlerer Albumin-Umsatz von 0,21 g/kg bestimmt. Beim alten Menschen ist also im Vergleich zu jüngeren Menschen der Albumin-Umsatz um etwa 18 bis 21 % herabgesetzt. Für den auf das Körpergewicht bezogenen Albumin-Metabolismus bestanden zwischen den beiden Geschlechtern keine Unterschiede. Wurde jedoch der Albumin-Umsatz auf die LBM bzw. die CBM bezogen, dann ist bei den alten Frauen der Albumin-Umsatz bezogen auf die fettfreie Körpermasse bzw. Zellmasse signifikant größer als bei alten Männern (Tab. 52).

EPM			Abbau		Analog-Comp.			
Abbauraten			Abbaureate		Abbau			
	k ₁	%/Tag	k _e	k ₁	g/Tag	k ₃	%/Tag	g/Tag
J ¹³¹ FRA-Alb.								
n = 43	3,95 ±0,85		4,12 ±0,94	9,74 ±2,5	10,07 ±2,39	11,9 ±2,9		8,91 ±2,04
J ¹²⁵ CAT-Alb.								
p	<0,001		0,002	n.s.	n.s.	n.s.		n.s.
n = 43	4,68 ±1,1		4,85 ±1,6	9,87 ±2,2	10,22 ±2,3	12,4 ±2,6		9,10 ±2,01
J ¹²⁵ CAT-Alb.								
n = 91	4,71 ±1,08		4,84 ±1,23	10,04 ±2,6	10,31 ±2,87	12,5 ±2,4		9,09 ±2,55
o n = 33	4,61 ±1,14		4,55 ±1,03	10,45 ±2,16	10,27 ±2,16	12,1 ±2,3		11,23 ±2,40
p	n.s.		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.		n.s.
♀ n = 58	4,76 ±1,12		5,0 ±1,26	9,81 ±2,81	10,33 ±3,22	12,7 ±3,22		8,96 ±2,90
CIVA %/Tag								
Mittelwert von 237 Fällen aus der Literatur								
	4,55	%/Tag	13,41	g/Tag	11,3			
	±1,41		±4,33		±2,8			

Tab. 50: Abbauraten in %/Tag, bestimmt mit der EPM und dem Analog-Computer, für J¹³¹-FRA-Alb. und J¹²⁵CAT-Alb. von 58 alten Frauen und 33 alten Männern.

Albuminabbau in g/kg/Tag		Analog-Comp.	
EPM	g/kg/Tag	g/kg/Tag	
$J^{131}\text{FRA-Alb.}$			
n = 43	$\begin{array}{c} 0,182 \\ \pm 0,036 \end{array} \xleftarrow{p} p = < 0,005 \rightarrow \begin{array}{c} 0,159 \\ \pm 0,032 \end{array}$	$\updownarrow$ p n.s.	
$J^{125}\text{CAT-Alb.}$			
n = 43	$\begin{array}{c} 0,186 \\ \pm 0,034 \end{array} \xleftarrow{p} p \leq 0,001 \rightarrow \begin{array}{c} 0,159 \\ \pm 0,027 \end{array}$	$\updownarrow$ p n.s.	
$J^{125}\text{CAT-Alb.}$			
n = 91	$\begin{array}{c} 0,191 \\ \pm 0,045 \end{array} \xleftarrow{p} p \leq 0,001 \rightarrow \begin{array}{c} 0,160 \\ \pm 0,033 \end{array}$	$\updownarrow$ p n.s.	
n = 33 ♂	$\begin{array}{c} 0,182 \\ \pm 0,033 \end{array} \xleftarrow{p} p \leq 0,001 \rightarrow \begin{array}{c} 0,154 \\ \pm 0,025 \end{array}$	$\updownarrow$ p n.s.	
n = 58 ♀	$\begin{array}{c} 0,196 \\ \pm 0,050 \end{array} \xleftarrow{p} p \leq 0,001 \rightarrow \begin{array}{c} 0,163 \\ \pm 0,041 \end{array}$	$\updownarrow$ p n.s.	

Literaturzusammenstellung (Tab.70).

n = 237
 $\begin{array}{c} 0,212 \text{ g/kg} \\ \pm 0,057 \end{array}$

Signifikanz
zu $J^{131}\text{FRA-Alb.}$
zu $J^{125}\text{CAT-Alb.}$

Tab. 51: Albumin in g/kg bestimmt mit $J^{131}\text{FRA-Alb.}$ und $J^{125}\text{CAT-Alb.}$ und berechnet mit der EPM und dem Analog-Computer bei 56 alten Menschen.
Bei einem Teil der Fälle wurden Doppelbestimmungen durchgeführt, wodurch in den einzelnen Gruppen die Mittelwerte ($\bar{x}$) größer sind.

j ¹²⁵ CAT-Alb.		Anal.Comp. g /kg/LBM	EPM	Anal.Comp. g/kg/CBM	EPM
n = 49		0,238 ± 0,047	0,284 ± 0,064	0,423 ± 0,092	0,502 ± 0,124
♂ n = 16		0,217 ± 0,011	0,256 ± 0,057	0,375 ± 0,073	0,429 ± 0,096
p		≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,01	≤ 0,005
♀ n = 33		0,248 ± 0,049	0,298 ± 0,066	0,447 ± 0,092	0,537 ± 0,123
j ¹²⁵ CAT-Alb.		0,221 ± 0,042	0,265 ± 0,056	0,400 ± 0,092	0,473 ± 0,122
n = 35					
j ¹³¹ FRA-Alb.		0,226 ± 0,043	0,263 ± 0,050	0,405 ± 0,106	0,73 ± 0,127
n = 35					

Tab. 52: Albuminumsatz in g/kg LBM bzw. in g/kg CBM nach Berechnung des Umsatzes mit der Analog-Computer- bzw. Extrapolationsmethode für die j¹²⁵Alb. Präparationen (j¹²⁵CAT-Alb. bzw. j¹³¹FRA-Albumin). Bei den Probanden, die j¹²⁵-CAT-Alb. erhalten hatten, erfolgte auch eine Untergliederung in Männer und Frauen.

Pro kg LBM wurden bei Männern nur 0,217 und bei Frauen hingegen 0,25 g/kg Albumin umgesetzt.

Im Vergleich zu den jüngeren Menschen ist der Albuminumsatz bei alten Männern und Frauen um etwa 18 % bis 21 % herabgesetzt. Zwischen beiden Geschlechtern bestand kein Unterschied im Albuminmetabolismus bei Verwendung des Körpergewichtes als Bezugsgröße. Wird jedoch der Albuminumsatz auf die LBM bzw. die CBM bezogen, dann haben Frauen einen signifikant größeren Albuminumsatz in der fettfreien Körper- bzw. Zellmasse.

Albumin-Umsatz bei Patienten mit Altersdiabetes

Von 56 untersuchten alten Menschen hatten vier Männer und 11 Frauen einen Altersdiabetes. Bei diesen wurden 22 Albumin-Umsatz-Untersuchungen mit J^{125} CAT-Alb. durchgeführt. Bei sieben Patienten wurde auch die Körperzusammensetzung bestimmt und der Albumin-Umsatz auf die LBM bzw. die Zellmasse bezogen. Die Diabetiker zeigten keine Abweichungen in der Gesamteiweiß-Konzentration ($6,78 \pm 0,5 \%$). Lediglich bei einer Patientin war die Serumeiweiß-Konzentration mit 5,87 bzw. 5,99 g% gering herabgesetzt. Die Serum-Albumin-Konzentration war bei alten Patienten deutlich erniedrigt.* Bei zwei Patienten lag sie unter 3 g% mit einem Minimalwert von 2,68 g%. Nur zwei Patienten hatten eine Albumin-Konzentration von 3,7 g%. Der intra- und extravaskuläre absolute Albumingehalt war bei den Diabetikern in gleicher Weise vermindert wie bei den Nichtdiabetikern. Der Albumin-Abbau war wie bei den anderen alten Menschen ebenfalls erniedrigt.** Der Albuminflux in Richtung Gewebe betrug pro Tag etwa 48 g oder 80 % der intravaskulären Albuminmenge. Die diabetische Stoffwechsellage hatte zu keiner weitergehenden Beeinträchtigung des im Alter physiologisch reduzierten Albumin-Umsatzes geführt (Tab. 53).

*Tab.34; **Tab.50

n = 15
 Alter(J) = 74,3 ± 8,81
 KG(kg) = 60,1 ± 12,0

Intravasal		KG(kg)		= 60,1 ± 12,0			
PLV	BLV	Ges.E.		Alb.	IVA		
l	ml/kg	l	ml/kg	g%	g	g/kg	
2,31 ± 0,48	38,9 ± 5,35	3,79 ± 0,76	63,7 ± 9,05	6,78 ± 0,50	3,22 ± 0,30	74,0 ± 13,9	1,25 ± 0,21
Methode:		Analog-Comp.		EPM		korrigiert	
	g	g/kg	g	g/kg	g	g/kg	
TEA(g)	179 ± 33,7	3,03 ± 0,72	218,0 ± 37,6	3,71 ± 0,75	235,3 ± 40,95	4,01 ± 0,84	
EVA(g)	104,9 ± 24,0	1,80 ± 0,53	144,4 ± 29,6	2,46 ± 0,60	161,3 ± 30,92	2,76 ± 0,68	
EVA:IVA	1,45 ± 0,3		1,98 ± 0,37		2,07 ± 0,34		
n = 7							
TEA LBM		3,99 ± 0,63		5,08 ± 0,9		5,44 ± 0,73	
TEA CBM		8,27 ± 2,57		10,42 ± 3,70		11,07 ± 3,44	
Alb.Abbau	Abbaurate(k ₃ (%/Tag	12,7 ± 2,7		4,76 ± 1,06			
g/kg/Tg.	9,48 ± 2,5	0,16 ± 0,034		0,180 ± 0,037			
g/kgLBM/Tag		0,238 ± 0,045		0,281 ± 0,056			
g/kg CBM/Tag		0,490 ± 0,122		0,566 ± 1,67			
Albuminaustausch							
%/Tag k ₁		45,3 ± 18,3		k ₂ %/Tag 555,0 ± 381,0			
k ₂		31,6 ± 11,7		k ₂ %/Tag 51,2 ± 11,35			
g/Tag	32,02 ± 15,1	0,53 ± 0,25 g/kg · d ⁻¹			48,0 ± 22,6	0,8 ± 0,38 g/kg · d ⁻¹	kg.

Tab. 53: Daten für das intra-, extravasale und Ges.Albumin sowie für den Albumin-Umsatz von 15 Pat. mit Diabetes mellitus. Die Daten gelten für j125CAT-Albumin. Zur Analyse der Kinetik des J¹²⁵-Albumins wurden die EPM und der Analog-Computer angesetzt.

Teil III

Verhalten der Körperzusammensetzung und des Albuminumsatzes nach Therapie mit Primobolan®

Bei alten Menschen soll nun untersucht werden, ob Primobolan® einen anabolen Effekt besitzt. Folgende Fragestellungen wurden bearbeitet:

1. Hat Primobolan® einen Einfluß auf die Erythropoese.
2. Verändert Primobolan die Körperzusammensetzung, d.h. führt es
 - a) zu einer Wassereinlagerung,
 - b) zu einer Zunahme der Zellmasse und
 - c) zu einer Abnahme des Fettgewebes.
3. Hat Primobolan einen Effekt auf Synthese und Umsatz des mobilen Körper-Albumins?

Die Untersuchungen wurden an 9 Männern im Alter von $78,7 \pm 8,7$ und 12 Frauen im Alter von $78 \pm 7,9$ Jahren durchgeführt. Die Probanden erhielten über 15 Wochen einmal wöchentlich 100 mg Primobolan in einer Gesamtdosis von 1500 mg. Die erste Injektion erfolgte ca. 14 Wochen vor Beginn der zweiten Messung der Körperzusammensetzung bzw. der zweiten Bestimmung des Albumin-Umsatzes mit $J^{125}\text{CAT-}$ oder $J^{131}\text{FRA-Albumin}$. Der Zeitraum nach der ersten und zweiten Albumin-Umsatzuntersuchung betrug bei Männern minimal 22 und maximal 35 Wochen, im Mittel 30 Wochen. Die zweite Albumin-Umsatzuntersuchung wurde bei 11 Frauen nach der 21. und 24. Woche, in einem Fall aber schon nach 13,5 Wochen vorgenommen. Ein mittleres Intervall von 22 bzw. 30 Wochen zwischen den beiden Untersuchungen wurde deshalb gewählt, um von der ersten Albumin-Umsatzuntersuchung mit $J^{125}\text{CAT-}$ oder $J^{131}\text{FRA-Alb.}$ her keine Restaktivität mehr bei der erneuten Umsatzuntersuchung im Organismus zu haben. Um eine anabole Wirkung von Primobolan® besser ab-

schätzen zu können, erhielten zum Vergleich weitere fünf Männer und 10 Frauen vor der zweiten Albumin-Umsatzuntersuchung im gleichen Abstand nach der Erstuntersuchung innerhalb von 15 Wochen je eine Placebo-Injektion wöchentlich. Dem Untersucher war zu Beginn der Studie nicht bekannt, welche Patienten Verum oder Placebo erhalten hatten. Erst nach Abschluß der Untersuchungen und nach Auswertung der Meßergebnisse wurde von der Fa. Schering mitgeteilt, welche Probanden Verum bzw. Primobolan® erhalten hatten.

Beeinflussung der Erythropoese durch Primobolan®

Unter der Primobolan®-Therapie kam es bei Männern und Frauen zu einem Anstieg des Hämatokrit (Vol%) und des Erythrozytenvolumens (ml/kg) (Tab. 54). Primobolan® bewirkte beim weiblichen Geschlecht eine stärkere Erythropoese, was sich in einem größeren Anstieg von Hämoglobin, Hämatokrit und im Erythrozytenvolumen als bei Männern ausdrückte. Bei Frauen nahmen das Hämoglobin um 0,9 g/100 ml, der Hämatokritwert um 7,4 Vol% und das Erythrozytenvolumen um 3,9 ml/kg zu. Die Veränderungen waren nach dem Wilcoxon-Test signifikant. Bei den Männern konnte nur die Zunahme des Blut- und Erythrozytenvolumens statistisch gesichert werden. Im Vergleich zu den mit Primobolan® behandelten Fällen blieben in der Placebo-Gruppe bei Männern und Frauen alle genannten Parameter konstant.

Der Befund einer gesteigerten Erythropoese wird auch durch Ergebnisse früherer Autoren gestützt, die nach Applikation von Testosteron oder anderen Androgenen bei Mensch und Tier zu ähnlichen Ergebnissen kamen (CRAFTS, 1946; van DYKE et al., 1954; MEDUERI et PETRONIO, 1957; KENNEDY et GILBERTSEN, 1957; GARDNER et PRINGLE, 1961; FRIED et al., 1962; BOUIY und KUYPERS, 1962; GARDNER, 1962; GARDNER et al., 1968). Für die

Verhalten von Hämoglobin (HB g%), Hämatokrit (HKT Vol%), Plasmavolumen (PLV), Blutvolumen (BV) und Erythrozytenvolumen (ERY-Vol.) in ml/kg nach Therapie mit Placebo oder Primobolan.

Placebo =====	n	Alter	HB ₁	HB ₂	HKT ₁	HKT ₂	PLV ₁	PLV ₂	BV ₁	BV ₂	ERY ₁	ERY ₂
♂	5	73,8 ± 8,34	14,7 1,2	14,6 1,2	42,5 2,7	42,7 1,9	37,4 4,4	39,7 6,3	65,1 7,1	68,8 8,7	27,7 3,6	29,3 2,6
2 p			n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
♀	10	74,3 ± 7,9	13,3 1,4	13,4 1,2	37,9 3,1	37,6 3,5	40,9 5,0	40,0 8,75	65,8 6,9	64,3 13,9	24,9 3,1	24,3 5,8
2 p			n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Primobolan =====	9	78,3 ± 8,7	14,3 1,5	13,5 1,4	39,2 3,0	40,8 5,0	40,0 4,2	41,4 5,3	68,6 8,2	72,7 11,4	25,8 3,0	29,3 6,2
2 p			n.s.	n.s.	< 0,20	< 0,2	< 0,2	< 0,2	< 0,025	< 0,025	< 0,05	< 0,05
♀	12	78,0 ± 7,9	13,2 1,06	14,1 1,19	35,0 10,9	42,3 3,34	40,7 7,0	40,0 8,2	65,8 10,0	68,3 12,0	25,1 3,8	29,0 5,0
2 p			< 0,005	< 0,001	< 0,001	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	< 0,02	< 0,02

Interpretation der eigenen Ergebnisse sind die Befunde von GARDNER und Mitarb.(1968) von Bedeutung, die ebenfalls bei alten Menschen eine Zunahme des Erythrozytenvolumens bei gleichzeitiger Vergrößerung des Plasma- und Blutvolumens nachwiesen. Im Gegensatz zu den zitierten Autoren und den eigenen Befunden behaupteten 1966 VERWILGHEEN und Mitarb., daß der Anstieg des Hämoglobins und des Hämatokrits nach Androgenen ausschließlich mit einer Abnahme des Plasmavolumens zusammenhinge. Die hier vorgelegten Daten zeigen aber, daß es weder bei Männern noch bei Frauen unter der Primobolan-Therapie zu einer Abnahme des Plasmavolumens kam. Die Anstiege von Hämatokrit, Hämoglobin und Erythrozytenvolumen sind daher ausschließlich auf eine gesteigerte Hämatopoese zu beziehen. Der günstige erythropoetische Effekt von androgenen Hormonen wird auch durch zahlreiche klinische Studien belegt, die nachwiesen, daß sowohl angeborene und erworbene aplastische Anämien im Kindesalter (DESPOSITO et al.,1964), aplastische Anämien nach Chloramphenicol(BJÖRNTROP et al., 1965), Anämien bei Myelofibrose (GARDNER et al.,1961,1966), bei Hypopituitarismus oder bei Frauen mit Brustkrebs durch androgene Hormone gebessert werden können.

Der auffällige Unterschied in der besseren Ansprechbarkeit der Erythropoese bei Frauen als bei Männern wird auf eine stärkere Aktivierung des Erythropoetins bei Frauen zurückgeführt. Hierfür spricht die größere Ausscheidung von Erythropoetin mit dem Urin (ALAXANIAN et al., 1967) nach Androgenen bei Frauen als bei Männern. Auch im Tierversuch wurde bei weiblichen Ratten nach 8 mg Testosteron eine stärkere Erythropoese als bei männlichen Tieren nachgewiesen (NATHAN et al.,1965). Auf die Geschlechtsunterschiede in der Ansprechbarkeit des Knochenmarks auf Androgene haben besonders GARDNER et al.(1961) hingewiesen. Diese Autoren wiesen nach, daß Choriogonadotropin bei männlichen Ratten die Blutbildung aktiviert wie umgekehrt Kastration und Hypophysektomie eine stärkere Anämie als bei weib-

lichen Tieren auslösten. Im Gegensatz zu den Androgenen haben Östrogene offenbar einen hemmenden Effekt auf die Erythropoese, wie Tierversuche zeigten. Bei männlichen Hunden kam es nach hohen Östrogen-Dosen zur Anämie und zur Panzytopenie. Testosteron oder andere Androgene erhöhten bei weiblichen Tieren nach Kastration stärker die Erythropoese, ein Befund, den FRIED et al.(1964) ganz allgemein auf niedrige Androgen- und Erythropoietinkonzentrationen beim weiblichen Geschlecht zurückführen. NAETS und Mitarb.(1966) vermuten, daß Androgene nicht direkt die Produktion von Erythropoetin steigern, sondern vielmehr die Aktivität von Erythropoetin auf die Stammzelle bzw. die Ansprechbarkeit derselben auf Erythropoetin aktivieren.

Beeinflussung der Körperzusammensetzung durch Primobolan®

Die Körperzusammensetzung wurde bei 9 Männern und bei 12 Frauen nach Primobolan® und bei 5 Männern und 10 Frauen nach Placebo-Gabe aus dem Verteilungsvolumen von THO und NaSCN nach den Formeln von MOORE⁽¹⁹⁶³⁾ berechnet. Bei sechs Probanden (vier Frauen und 2 Männern), die Primobolan® und bei weiteren vier Frauen, die nur ein Placebo erhalten hatten, war die Körperzusammensetzung im Verlaufe eines Jahres zweimal, d.h. vor und nach Therapie bestimmt worden. Für die Abschätzung der anabolen Wirksamkeit von Primobolan® standen somit ein unverbundenes und ein verbundenes Kollektiv zur Verfügung. Die Männer und Frauen der Primobolan® und der Placebo-Gruppe waren in etwa gleich alt. Die Männer, die Primobolan® erhalten hatten, waren aber 8 kg schwerer als die der Placebo-Gruppe. Dieser Befund ist aber nicht auf die Therapie zu beziehen, da die Männer der Primobolan®-Gruppe schon vor Behandlung wesentlich schwerer waren (Tab.55). Die sich hieraus ergebenden Unterschiede in den Absolutwerten für Gesamtkörperwasser (TBW), Extrazellulärwasser (ECW), Intrazellulärwasser (ICW) usw. sind demzufolge ausschließlich auf verschiedene Körperaus-

gangsgewichte zu beziehen. Zum Vergleich einer Primobolan®-Wirkung kann deshalb nur ihr Anteil (TBW, ECW, ICW usw.) in Prozenten am Körpergewicht herangezogen werden. Zwischen Männern und Frauen bestehen - wie die Daten über die absolute und prozentuale Verteilung zeigen (Tab.55/56) - unabhängig von einer Behandlung mit Primobolan® oder Placebo-deutliche Unterschiede im intrazellulären und im Gesamtwassergehalt. Beim männlichen Geschlecht sind das TBW und das ICW deutlich größer. Der prozentuale Anteil der Extrazellulärflüssigkeit am KG war bei beiden Geschlechtern mit 23 % etwa gleich groß. Er ändert sich auch nicht mit zunehmendem Lebensalter (MOORE). Frauen hatten - wie schon ausgeführt - bei einem geringeren Wassergehalt von 50 bis 51 % einen höheren Fettanteil bis zu 30 %/kg. Der Fettgehalt betrug nach Primobolan®-Therapie bei Männern 22 % und nach Placebo 26 % KG. Als Folge des höheren Fettanteiles war bei den Frauen die Zellmasse prozentual kleiner als bei Männern. Bei beiden Geschlechtern war unabhängig zur Therapie mit Primobolan® oder Placebo kein Unterschied im Wasserumsatz festzustellen. Der Wasserumsatz wurde aus dem Produkt der Abstromrate des Tritiumwassers aus dem Plasmaraum und dem Gesamtkörperwasser berechnet. Die Halbwertszeiten für den Tritiumwasserumsatz betrugen in der Placebo-Gruppe 11 bis 12 Tage, bei einem täglichen Wasserumsatz von 32 bis 35 ml/kg KG bzw. 45 bis 47 ml/kg LBM bzw. 81 bis 84 ml/kg Zellmasse. In der Primobolan®-Gruppe war bei Männern der auf Körpergewicht, Lean body mass oder Zellmasse bezogene Wasserumsatz etwa gleich wie bei den männlichen Probanden der Placebo-Gruppe. Frauen, die mit Primobolan® behandelt wurden, zeigten einen etwas kleineren Wasserumsatz (29 ml/kg KG bzw. 39,6 ml/kg LBM bzw. 75 ml/kg CBM) als Frauen des Vergleichskollektivs und als die mit Primobolan® behandelten Männer (Tab.57).

Körperzusammensetzung nach Therapie mit Primobolan und Placebo bei Männern und Frauen in kg bzw. l

	n	KG ₁	KG ₂	TBW l	ECW l	ICW l	LBW kg	TBF kg	TBS kg	FFS Bone etc. kg	CBW kg	ICW:TBW
Primobolan =====	♂ 9	64,8	63,6	35,9	15,3	21,2	49,54	14,0	27,7	13,95	4,55	30,2
		+12,6	8,3	5,1	2,1	3,3	7,0	4,8	5,1	2,4	0,63	4,6
												0,032
	♀ 12	56,7	54,1	27,5	12,64	14,8	38,9	16,1	26,5	10,4	4,08	21,4
		+9,3	10,4	5,8	2,3	3,75	6,6	6,9	7,1	2,2	0,71	5,4
												0,032
Placebo =====	♂ 5	55,5	55,6	29,8	12,88	16,9	41,1	14,5	26,0	11,3	4,05	24,2
		+8,9	9,2	4,8	1,9	2,9	6,6	4,6	5,4	1,8	0,59	4,21
												0,00
	♀ 10	57,0	56,2	27,7	12,76	14,9	38,2	17,65	28,2	10,5	4,12	21,25
		+9,5	13,4	3,9	2,35	2,2	5,3	9,6	10,1	1,4	0,81	3,1
												0,05

Tab.55: Körperzusammensetzung nach Therapie mit Primobolan® und
Placebo bei Männern und Frauen in kg bzw. l

Körperzusammensetzung in % KG bei Männern und Frauen nach Therapie mit Primobolan bzw. Placebo.

	n	TBW	ECW	ICW	TBF	TBS	FFS	Bone etc.	CBM
Primobolan	♂ 9	56,61 ± 4,6	23,33 ± 2,42	33,3 ± 2,75	21,9 ± 6,31	43,4 ± 4,65	21,5 ± 1,9	7,2 ± 0,9	47,53 ± 4,0
Placebo	♀ 12	50,85 ± 7,4 <0,10	23,5 ± 2,4	27,4 ± 5,52 <0,01	29,4 ± 9,9 <0,01	48,74 ± 7,2	19,4 ± 2,8	7,72 ± 0,8	39,1 ± 7,85 <0,001
Primobolan	♂ 5	53,72 ± 4,1	23,3 ± 1,5	30,5 ± 2,8	26,1 ± 6,0	46,3 ± 4,2	20,4 ± 1,6	7,31 ± 0,50	43,6 ± 4,0
Placebo	♀ 10	50,25 ± 7,9 <0,01	22,9 ± 1,7	27,4 ± 6,1 <0,01	30,2 ± 10,4 <0,01	49,3 ± 7,6 <0,01	19,11 ± 3,0	7,22 ± 0,77	39,6 ± 8,8 <0,01

Tab. 56: Vergleich der Körperzusammensetzung zwischen Männern und Frauen mit und ohne Primobolan.

♂ Primobolan	p	<0,01	n.s.	<0,01	<0,01	n.s.	<0,01	n.s.	<0,01
♂ Placebo									
♀ Primobolan	p	<0,05	ns.	<0,05	<0,05	n.s.	n.s.	<0,05	n.s.
♀ Placebo									

Wasserumsatz bei alten Frauen und Männern nach Gabe von Placebo bzw. Primobolan.

	n	HWZ Tag	k%. d ⁻¹	l Tag	ml/kg KG	ml/kg LBM	ml/kg GBM
Placebo =====	♂ 5	10,8 ± 1,69	6,5 ± 0,9	1,97 ± 0,52	35,1 ± 3,96	47,4 ± 6,91	80,8 ± 12,3
	♀ 10	11,85 ± 2,94	6,19 ± 1,59	1,71 ± 0,48	31,7 ± 10,2	45,0 ± 11,6	82,0 ± 23,1
	♀ 15	11,4 ± 2,6	6,29 ± 1,33	1,63 ± 0,42	32,64 ± 8,4	45,75 ± 9,7	84,0 ± 21,0
Primobolan =====	♂ 9	11,05 ± 1,3	6,35 ± 1,3	2,28 ± 0,48	35,7 ± 4,1	45,75 ± 5,8	75,1 ± 10,1
	♀ 12	14,0 ± 4,3	5,42 ± 1,7	1,50 ± 0,44	28,5 ± 10,2	39,6 ± 12,6	75,1 ± 24,0

Tab. 57: Wasserumsatz bei alten Frauen und Männern nach Gabe von Placebo bzw. Primobolan®.

Nach Darlegung der geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Körperzusammensetzung, die auch für jüngere Jahrgänge gilt (MOORE¹⁹⁶³), wird jetzt diskutiert, ob Primobolan® einen direkten Einfluß auf die relative Verteilung des intra- und extrazellulären Wassergehaltes, die total body solids (TBS), die Fett- (TBF) und Zellmasse (CBM) hat. Wie Tab.56 zeigt, war bei Männern und Frauen nach Primobolan® der Wasseranteil (TBW) am Körpergewicht größer als nach Placebo. Bei Konstanz des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens (EZF) von etwa 23 % am Körpergewicht hatte nach Primobolan® bei den Männern das Intrazellulärwasser um etwa 3 % zugenommen. Besonders eindrucksvoll ist die Änderung des Fettgehaltes und der Zellmasse nach Primobolan® bei Männern. Im Vergleich zur Placebo-Gruppe hatten die Primobolan®-behandelten Männer eine um 4 % niedrigere Fettmenge, aber eine um 4 % höhere Zellmasse. Bei mit Primobolan® therapierten Frauen war der Fettgehalt signifikant kleiner als in der Placebo-Gruppe, für die TBS, FFS sowie die Zellmasse ergaben sich keine Unterschiede in der prozentualen Verteilung. Auffällig war jedoch, daß der Anteil des Skelettsystems am Körpergewicht mit 7,72 % im Gegensatz zu 7,31 % höher lag als in der Placebo-Gruppe ($\frac{0}{+}$). Dieser Unterschied war signifikant. Ebenfalls zeigten die Ergebnisse des verbundenen Kollektivs von sechs Probanden (vier Frauen und zwei Männer), bei denen im Verlaufe eines Jahres zweimal die Körperzusammensetzung vor und nach Primobolan® gemessen wurde, daß bei Konstanz des Körpergewichtes nach Primobolan® das Gesamtkörperwasser im Durchschnitt um 4,55 l zunahm und sich davon 1,63 l auf den Extra- und 2,9 l auf den Intrazellulärraum verteilten. Bei diesen Fällen kam es zu einer Vergrößerung der Lean body mass (LBM) um 6,2 kg, der fettfreien body solids (FFS) um 1,69 kg und der Zellmasse (CBM) um 4,14 kg bei geringer Zunahme der Knochenmasse um 0,47 kg. Das Körperfett nahm aber um 6,45 kg ab (siehe auch Tab.58/59).

Verhalten der Körperzusammensetzung bei alten Männern und Frauen vor und nach Gabe von

Primobolan bzw. Placebo in kg bzw. l.

Primobolan-Gruppe n = 6, Alter = 79,5 ± 6,5 Jahre

Placebo-Gruppe n = 4, Alter = 75,8 ± 4,6 Jahre

	KG kg	TBW l	ECW l	ICW l	LBM kg	TBF kg	TBS kg	FFS kg	Bone etc. kg	CBM kg	ICW:TBW
Primobolan											
vor	53,8 ± 7,7	27,8 ± 4,9	12,1 ± 2,25	15,7 ± 2,68	38,3 ± 6,7	15,5 ± 1,9	26,1 ± 3,13	10,5 ± 1,85	3,8 ± 0,75	22,4 ± 3,85	0,556 ± 0,025
nach	53,5 ± 9,2	32,3 ± 6,1	13,71 ± 2,4	18,61 ± 4,0	44,5 ± 8,6	9,06 ± 1,9	21,3 ± 3,4	12,22 ± 2,4	4,28 ± 0,74	26,6 ± 5,75	0,574 ± 0,027
Δ	- 0,3 ± 3,1	+ 4,55 ± 2,1	+ 1,63 ± 0,78	+ 2,91 ± 1,87	+ 6,16 ± 2,92	- 6,45 ± 0,95	- 4,76 ± 1,3	+ 1,69 ± 0,8	+ 0,47 ± 0,28	+ 4,14 ± 2,65	
Placebo											
vor	52,5 ± 5,7	26,5 ± 4,1	11,3 ± 1,62	15,05 ± 2,8	36,5 ± 5,7	16,0 ± 1,2	26,02 ± 1,96	10,1 ± 1,54	3,58 ± 0,52	21,5 ± 4,0	0,566 ± 0,027
nach	50,9 ± 3,5	28,3 ± 2,9	13,0 ± 1,7	15,3 ± 1,5	39,0 ± 4,0	11,9 ± 2,2	22,65 ± 1,92	10,7 ± 1,1	4,17 ± 0,59	21,85 ± 2,15	0,541 ± 0,021
Δ	- 1,62 ± 3,6	+ 1,57 ± 1,05	+ 1,7 ± 0,25	+ 0,25 ± 1,6	+ 2,28 ± 1,55	- 4,0 ± 3,5	- 3,25 ± 3,24	+ 0,7 ± 0,5	+ 0,58 ± 0,16	+ 0,32 ± 2,25	- 147

Verhalten der Körperzusammensetzung bei alten Männern und Frauen vor und nach Gabe von Primobolan bzw. Placebo in % KG.

Primobolan Gruppe n = 6 Alter = 79,5 ± 6,5 Jahre
Placebo-Gruppe n = 4 Alter = 75,8 ± 4,6 Jahre

	TBW	ECW	ICW	LBM	TBF	TBS	PFS	Bone etc.	CBM
<u>Primobolan</u>									
vor	51,5 ± 2,4	22,4 ± 1,53	29,1 ± 1,5	70,9 ± 2,9	29,0 ± 3,1	48,5 ± 2,3	19,5 ± 1,0	7,0 ± 0,52	41,8 ± 48,3
nach	60,1 ± 2,5	25,6 ± 1,2	34,5 ± 2,8	83,0 ± 3,6	17,0 ± 3,4	39,9 ± 2,6	22,8 ± 0,94	8,14 ± 0,69	48,3 ± 4,6
Δ	+16,40 ± 6,1	+13,8 ± 7,1	+18,2 ± 10,1	+16,0 ± 6,13	-42,1 ± 7,2	-18,5 ± 5,4	+15,8 ± 6,1	+13,2 ± 9,2	+ 18,1 ± 10,1
Placebo									
vor	50,2 ± 2,7	21,7 ± 1,3	28,5 ± 2,6	69,2 ± 3,8	30,7 ± 3,7	49,8 ± 2,7	19,1 ± 1,1	6,84 ± 0,47	40,7 ± 3,8
nach	55,6 ± 3,4	25,51 ± 2,31	30,1 ± 2,0	76,7 ± 4,5	23,3 ± 4,5	44,5 ± 3,2	21,1 ± 1,3	8,19 ± 0,87	43,0 ± 2,96
Δ	+ 6,4 ± 4,9	+15,2 ± 2,9	+ 3,0 ± 11,0	+ 6,8 ± 5,2	-24,0 ± 20,3	-11,9 ± 12,2	+ 7,7 ± 6,0	+16,0 ± 3,5	+ 2,9 ± 11,0
Vergleich p	< 0,05	NS	NS	< 0,01	NS	NS	< 0,01	NS	< 0,01
Primobolan nach									
Placebo nach									

Auch bei den vier Fällen, bei denen zweimal die Körperzusammensetzung vor und nach Placebo im Verlaufe eines Jahres gemessen wurde, war eine Zunahme des Gesamtkörperwassers um 1,57 l festzustellen, die sich aber vorwiegend auf den Extrazellularraum verteilte. Auch in dieser Gruppe kam es zu einer Abnahme des Körperfettes von im Mittel 4 kg. Im Gegensatz zu den mit Primobolan® behandelten Fällen blieb aber nach Placebo die Zellmasse nahezu konstant. Der Vergleich der prozentualen Anteile (TBW, CEM etc.) am Körpergewicht von beiden Gruppen ergab bei den mit Primobolan® behandelten Fällen signifikant einen prozentual höheren Gesamtwassergehalt, eine höhere Lean body mass und eine größere Zellmasse als bei der Placebo-Gruppe. Der Unterschied der Abnahme des Körperfettes war statistisch nicht zu sichern, desgleichen waren der Wasserumsatz in ml/kg KG bzw. bezogen auf das LBM und die Zellmasse pro Tag in beiden Gruppen nicht verschieden. (Tab.60).

Die Berechnung der Körperzusammensetzung aus Gesamtwasser und Extrazellulärwasser hat zur Voraussetzung, daß die Relation von Intrazellulär- zu Totalwassergehalt mit 0,59 bis 0,62 konstant ist. Bei einer Vergrößerung der Extrazellulärflüssigkeit von mehr als 23% am Körpergewicht stimmen dann die nach den angegebenen Formeln (MOORE) abgeleiteten Daten für die einzelnen Körperbestandteile nicht mehr. Da bei einigen alten Menschen schon vor der Primobolan- bzw. Placebo-Therapie vermehrt Wasser in der EZF eingelagert war bzw. sich das Flüssigkeitsvolumen im Interstitialraum im Verlaufe des Jahres sowohl unter Primobolan als auch nach Placebo-Behandlung vergrößert hatte, war es erforderlich, um die wahren Anteile der einzelnen Körperbestandteile richtig kalkulieren zu können, den Überschuß an Extrazellulärflüssigkeit am Körpergewicht abzuziehen. Betrug der prozentuale Anteil der ECW am Körpergewicht mehr als 23%, dann wurde rechnerisch der Überschuß an Extrazellulärwasser ermittelt und dieser Überschuß vom Gesamtkörperwasser und vom Körpergewicht abgezogen. Erst wenn das extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen in etwa 23% des auf diese Weise neu berechneten Körpergewichtes betrug, erfolgte nochmals die Bestimmung der Körperzusammensetzung mit den angegebenen Formeln.

Vergleich zwischen Wasserumsatz vor und nach Therapie mit Primobolan und Placebo.

	n	HWZ Tag	kg% Tag	l Tag	ml/kg KG	ml/kg LBM	ml/kg CBM
Primobolan							
=====							
v o r	6	11,0 ± 0,6	6,3 ± 0,45	1,66 ± 0,15	31,9 ± 2,0	45,6 ± 2,41	75,1
n a c h		12,04 ± 1,9	5,89 ± 1,06	1,79 ± 0,41	35,4 ± 6,1	41,8 ± 5,53	69,5
Placebo							
=====							
v o r	4	10,75 ± 2,53	6,2 ± 0,9	1,61 ± 0,11	33,6 ± 6,7	48,7 ± 11,27	76,4
n a c h		12,5 ± 2,0	5,7 ± 0,96	1,59 ± 0,11	31,4 ± 3,6	41,2 ± 6,8	73,7

Tab. 60

Nach Abzug der Ödemflüssigkeit zeigte sich, daß unter der Primobolan® und Placebo-Therapie im Vergleich zur Vorperiode die Soll-Gewichte um 2,7 kg bzw. 4,45 kleiner waren als die Ist-Gewichte. In der mit Primobolan® behandelten Gruppe war nach Abzug des pathologischen EZF diese Gewichtsabnahme mit einer Zunahme des Gesamtkörperwassers verknüpft. Dieser vermehrte Wasseransatz von 4,29 l hatte sich vorwiegend auf den Intrazellularraum bei gleichzeitiger Abnahme der Extrazellulärflüssigkeit um 0,54 l verteilt. Im Gegensatz zur Primobolan®-Gruppe war bei den mit Placebo behandelten Fällen eine Abnahme des Gesamtkörperwassers um 0,72 l festzustellen, die aus - schließlich auf Kosten des Extrazellulärwassers (-0,87 l) ging. Das Volumen des Intrazellulärwassers blieb in dieser Gruppe konstant. (Tab.61/62).

Bei den mit Primobolan® behandelten Fällen nahmen die Lean body mass um 3,1 kg, die Zellmasse um 4,16 kg und die fett-freien solids um 0,92 kg zu, während das Körperfett um 5,66 kg abnahm. Bei mit Placebo therapierten Frauen reduzierte sich die LBM um 1,2 kg, die FFS und die Zellmasse blieben nahezu konstant. Auch die Daten für die prozentuale Verteilung der einzelnen Körperbestandteile zeigen nach Primobolan® eine eindeutige Zunahme des Gesamtkörperwassers, des Intrazellulärwassers, der LBM, der FFS und der Zellmasse bei Abnahme des Körperfettes, Veränderungen, die bei der Placebo-Gruppe nicht nachweisbar waren. Diese Verschiebungen in der Körperzusammensetzung nach Primobolan® können folgendermaßen zusammengefaßt werden:

1. Primobolan® bewirkt eine vermehrte Wassereinlagerung, die sich vorwiegend auf den Intrazellularraum, in geringerem Umfang aber auch auf den Extrazellularraum erstreckt,
2. Primobolan® führt zur Mobilisation und zum Metabolismus von Depot-Fett,
3. Primobolan® steigert bei gleichzeitigem Fettabbau die Zellmasse. Die Muskelmasse nimmt trotz Körpergewichtsabnahme erheblich zu oder sie bleibt konstant.

Verhalten der Körperzusammensetzung bei alten Männern und Frauen vor und nach Primobolan bzw. vor und nach Placebo nach Abzug einer pathologischen Wassereinlagerung in Absolutwerten,

n	KG kg	TBW l	EZF l	ICW l	LBM kg	TBF kg	TBS kg	FFS kg	Bone etc. kg	CBM kg	ICW:TBW
Absolutwerte											
Primobolan	6	54,4	28,2	12,5	15,7	39,2	15,13	26,1	10,9	4,09	22,44
=====											
vor		± 7,5	± 4,5	± 1,7	± 2,7	± 6,0	± 1,8	± 3,1	± 1,7	± 0,6	± 3,90
											0,033
nach		51,7	30,6	11,92	18,6	42,3	9,5	21,3	11,84	3,86	26,61
		± 9,1	± 6,0	± 2,1	± 4,0	± 8,6	± 1,0	± 3,4	± 2,4	± 0,8	± 5,7
											0,608
											0,000
p	n.s.	n.s.	n.s.	<0,02	n.s.	<0,001	<0,001	<0,001	n.s.	<0,010	
Δ		- 2,66 + 2,37	- 0,54 + 2,91	+ 3,1	- 5,66	- 4,69	+ 0,9		-0,23	+ 4,16	
		± 3,38 ± 2,58	± 0,78 ± 1,87	± 3,6	± 1,2	± 1,39	± 1,01		± 0,44	± 2,65	
Absolutwerte											
Placebo	4	53,7	27,4	12,3	15,1	38,0	15,5	26,1	10,6	4,16	21,52
=====											
vor		± 5,8	± 4,0	± 1,36	± 2,77	± 5,45	± 1,2	± 2,0	± 1,5	± 0,32	± 3,99
											± 0,025
nach		49,3	26,7	11,4	15,3	37,0	12,5	23,1	10,4	3,82	21,85
		± 3,1	± 2,1	± 0,9	± 1,5	± 2,9	± 2,21	± 2,17	± 0,75	± 0,34	± 2,5
											± 0,020
p	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	
Δ		- 4,45 - 0,72	- 0,87 + 0,25	- 1,2	- 3,0	- 3,0	- 0,23		-0,33	+ 0,32	
		± 5,0 ± 2,4	± 1,2 ± 1,59	± 3,0 ± 3,3	± 3,5 ± 0,8				± 0,42	± 2,25	

Verhalten der Körperzusammensetzung bei alten Männern und Frauen vor und nach Primobolan bzw. vor und nach Placebo nach Abzug einer pathologischen Wassereinlagerung in % KG

n	TBW l	ECW l	ICW l	LBM kg	TBF kg	TBS kg	FFS kg	Bone etc. kg	CBM kg	
<u>%-Werte</u> <u>Primobolan</u> =====										
v o r	6	51,8 ± 1,7	23,0 ± 0,59	28,7 ± 1,8	72,0 ± 2,11	28,0 ± 2,24	48,1 ± 1,6	20,1 ± 0,8	7,55 ± 0,51	41,33 ± 2,38
n a c h		57,1 ± 3,8	23,0 ± 0,43	35,9 ± 2,9	81,5 ± 3,8	18,5 ± 3,66	41,3 ± 2,63	22,8 ± 1,0	7,44 ± 0,37	50,7 ± 3,8
<u>%-Werte</u> <u>Placebo</u> =====										
v o r	4	51,1 ± 2,4	23,0 ± 0,0	28,0 ± 2,7	71,0 ± 3,3	29,1 ± 3,3	48,8 ± 2,6	20,0 ± 1,0	7,8 ± 0,4	40,0 ± 3,8
n a c h		52,8 ± 3,0	23,1 ± 0,34	30,9 ± 2,44	75,1 ± 3,4	25,3 ± 4,3	46,3 ± 3,2	22,0 ± 1,0	7,8 ± 0,27	44,4 ± 3,4

Nach Abzug von pathologisch vermehrtem Extrazellulärwasser vom Körpergewicht und Gesamtwasser ergaben sich auch eindeutige Unterschiede im Soll-Gewicht zwischen den beiden untersuchten Gruppen. Unter Primobolan® erfolgte eine Gewichtsabnahme ausschließlich auf Kosten des Fettgewebes bei gleichzeitiger Vermehrung der Zellmasse. Unter Placebo wurde bei Gewichtsabnahme ebenfalls eine Einschmelzung des Fettgewebes beobachtet, gleichzeitig kam es aber auch zu einer Abnahme der Zellmasse.

Die nach Primobolan® nachgewiesenen anabolen Effekte auf die Körperzusammensetzung bei alten Menschen wurden auch von anderen Autoren nach Androgenen beim Menschen (SCHWARTING, 1960; NATHAN et al., 1963; NATHAN et al., 1965; GARDNER et al., 1968) und beim Tier (BERCZELLER et al., 1960; LARON et al., 1964) beschrieben. Nach BERCZELLER kommt es bei der Ratte in Abhängigkeit zur Testosteron-Dosis zur Abnahme des Fettgewebes in der Haut und im Abdomen bei gleichzeitiger Verminderung des Proteingehaltes der Haut. Eine nach Androgenen festgestellte Gewichtszunahme führten WILKINS und FLEISCHMANN schon 1946 auf eine vermehrte Bildung der Zellmasse und eine erhöhte Flüssigkeitsretention zurück. Nach hohen Testosteron-Dosen von 3200 mg in 4 Wochen (2 x wöchentlich 800 mg Testosteron-oenanthat bzw. 4800 mg in 6 Wochen) sahen NATHAN et al. (1963); GARDNER et al. (1968) bei vier Männern und 15 Frauen im Alter von 72 bis 86 Jahren einen Anstieg des Gesamtkörperwassers, eine leichte Ödembildung bei Abnahme der Fettmasse. Bei den alten Frauen nahm der Wassergehalt im Durchschnitt um 3,1 l, die Zellmasse um 3,5 kg oder um 16% zu, während das Fettgewebe um 2,4 kg bzw. 9% abnahm. Auch GILDER et al. (1958) stellten bei normalen und postoperativen Patienten nach täglicher Gabe von 25 mg Norethandrolon einen signifikanten Fettverlust fest. Hohe Dosen von Androgenen führten bei der Ratte (LARON et al., 1964; NATHAN und GARDNER, 1965) zur Fettmobilisation. Bei männlichen Ratten kam es infolge Wasserretention zum Anstieg des Körpergewichtes und zur Abnahme des Fettgehaltes, aber zu keiner Zunahme der Zellmasse.

Nach Testosteronocnanthat, in einer Dosis von 4 mg zweimal wöchentlich, nahmen weibliche Tiere in sechs Wochen weniger an Körpergewicht zu als Kontrolltiere. Der Gewichtszuwachs von 38% des Ausgangswertes bestand zu 70% aus Wasser, zu 16% aus Fett und zu 14% aus Protein. In der gleichen Zeit nahmen die Kontrolltiere um 50% an Gewicht zu. Der Wasseranteil betrug dabei 49%, der des Fettes 39% und der an Protein 12%. Diese Zahlen zeigen sehr eindrucksvoll, daß durch Testosteron vorwiegend der Fettansatz beeinflußt wird und zwar negativ.

In der eigenen vorliegenden Untersuchung ergab der Vergleich nach Primobolan® bzw. Placebo-Therapie folgende prozentuale Änderung in den einzelnen Körperbestandteilen. Die Ausgangswerte für das Körpergewicht, das TBW etc. wurden = 100% gesetzt.

	KG	TBW	EZF	ICW	LBM	TBF	TBS	FFS	BONE	CBM
Primobolan® n = 6	-5,2 ±6,1	+8,1 ±8,1	-4,6 ±6,21	+18,24 ±10,2	+7,5 ±8,0	-37,8 ± 7,9	-18,3 ± 5,7	+7,8 ±8,0	-6,0 ±12,0	+18,2 ±10,1
Placebo n = 4	-7,7 ±8,8	-1,7 ±8,0	-6,5 ±8,8	+ 3,6 ±11,3	-2,4 ±7,2	-18,5 ±18,9	-10,2 ±12,8	-1,5 ±6,9	-7,6 ±9,8	+ 2,9 ±10,3

Tab. 63

Änderung der Körperbestandteile in Prozent des Ausgangswertes unter Primobolan®- oder Placebo-Gaben.

Aus diesen Zahlen geht nochmals hervor, daß unter Primobolan® trotz Gewichtsabnahme das Gesamtwasser insbesondere aber das intrazelluläre Wasser, die FFS und die CBM im Vergleich zu den Placebo-Fällen zunahm, obwohl bei ihnen prozentual der Verlust an Körperfett etwa doppelt so groß war. Der Unterschied zwischen der Primobolan® und Placebo-Gruppe bestand darin, daß bei den Placebo-Fällen eine Reduzierung des Depot-Fettes auch mit einer solchen der Zellmasse verknüpft war, was bei den mit Primobolan behandelten Probanden nicht der Fall war.

Verhalten der Gesamteiweiß- und Albuminkonzentration bei
alten Menschen vor und nach Therapie mit Primobolan® bzw.
Placebo

Unter der Behandlung mit Primobolan® kam es weder zu einem Anstieg des Gesamteiweißes noch der Plasmaalbuminkonzentration. Im Mittel wichen auch die Daten nicht von denen der Kontrollgruppe ab. Die Gesamteiweißkonzentration schwankte zwischen 6,7 und 7 g/100 ml und lag somit im Normbereich, der auch für jüngere Menschen anzusetzen ist. Die Albuminkonzentration war jedoch bei diesen sehr alten Menschen mit 3,1 bis 3,5 g/100 ml im Vergleich zu jüngeren eindeutig erniedrigt (Tab.64)

Austauschbares Albumin beim alten Menschen

Zur Beurteilung eines anabolen Effektes von Primobolan® wurden die mit verschiedenen J^{125} - oder J^{131} -Albumin-Präparationen und mit differierenden analytischen Verfahren (EPM bzw. Analog-Computer) gewonnene Daten mit denen in Teil I abgeleiteten Faktoren korrigiert. Hierdurch wurden die Unterschiede der einzelnen J -Albumin-Präparationen in ihrer Verteilung und ihrem Abbau und die Unterschiede der analytischen Verfahren nahezu ausgeglichen.

Wie Tab.65 zeigt, hatte Primobolan bei neun Männern keinen Effekt auf die Menge an austauschbarem Albumin (TEA, EVA und IVA). Das Verhältnis von EVA:IVA blieb vor und nach Primobolan konstant. Bei 12 Frauen war unter Primobolan bei konstanter EVA:IVA-Relation eine signifikante Abnahme des austauschbaren Albumins nachzuweisen. Männer der Placebo-Gruppe hatten im Vergleich zu denen der Primobolan-Gruppe eine kleinere gesamt-austauschbare Albuminmenge vorwiegend im Intravasalraum. Die Männer der Placebo-Gruppe waren jedoch leichter als die der Primobolan-Gruppe. Frauen, die Placebo erhielten, hatten in der Vorperiode eine größere Menge an austauschbarem Albumin (TEA, EVA und IVA) als nach Placebo-Behandlung. (Tab.65)

Verhalten von Gesamteiweiß und Albumin bei alten Männern und Frauen vor und nach Therapie mit Primobolan bzw. Placebo

nach	Placebo =====	n	Alter Jahre	KG ₁	KG ₂	Ges.Eiw. ₁ g%	Ges.Eiw. ₂ g%	Alb. ₁ g%	Alb. ₂ g%
	♂	5	73,8 ± 8,3	55,5 ± 8,9	55,6 ± 9,2	7,09 ± 0,56	6,96 ± 0,57	3,38 ± 0,36	3,31 ± 0,37
p				n.s.		n.s.		n.s.	
	♀	10	74,3 ± 7,9	57,0 ± 9,5	56,2 ± 13,4	6,93 ± 0,70	6,93 ± 0,77	3,30 ± 0,17	3,15 ± 0,32
p				n.s.		n.s.		n.s.	
nach	Primobolan =====	9	78,3 ± 8,7	64,8 ± 12,6	63,6 ± 8,3	6,73 ± 0,74	6,76 ± 0,53	3,14 ± 0,43	3,16 ± 0,29
p	♂			n.s.		n.s.		n.s.	
	♀	12	78,0 ± 7,9	56,7 ± 9,3	54,1 ± 10,4	6,73 ± 0,62	6,67 ± 0,54	3,25 ± 0,31	3,12 ± 0,35
				n.s.		n.s.		n.s.	

Tab. 64

Diese Frauen hatten bei etwa gleichem Körpergewicht insgesamt einen größeren mobilen Albuminpool als Frauen vor und nach Primobolan®-Behandlung. Nach dem Wilcoxon-Test (Tab.65) ergab sich, daß bei den männlichen und weiblichen Probanden der Primobolan®-Gruppe in den Vorperioden keine Unterschiede im absoluten Albuminpool bestanden. Nach der Therapie war bei den Männern die Menge an austauschbarem Albumin aber größer als bei Frauen. Der Vergleich der absoluten Albuminmengen von Männern der Placebo- und Primobolan®-Gruppe ergab, daß in der Primobolan®-Gruppe sowohl vor als nach Primobolan® das mobile Albumin größer war als bei den Placebo-Fällen. Im Gegensatz hierzu hatten Frauen der Placebo-Gruppe bei beiden Untersuchungen einen größeren mobilen extravasalen Albuminpool als die Frauen der Primobolan-Gruppe. In Anbetracht der unterschiedlichen Körpergewichte von Frauen und Männern erfolgte deshalb zusätzlich ein Vergleich der auf die Körpergewichte umgerechneten TEA-, EVA- und IVA-Mengen. In der Primobolan®-Gruppe bestanden keine Unterschiede in den auf das Körpergewicht bezogenen austauschbaren Albuminmengen der Vor- und Therapiephasen. Bei den Frauen der Placebo-Gruppe (Tab.66) war aber bei der zweiten Albumin-Umsatzuntersuchung das auf das Körpergewicht bezogene TEA, EVA und IVA deutlich erniedrigt. Bei diesen Frauen war auch der tägliche Albuminaustausch zwischen Blut $\rightleftharpoons$ Gewebe von 61 ± 27 g auf 40 ± 15 g/Tag (Tab.67) abgesunken. Nach Primobolan®-Therapie war die auf das Körpergewicht bezogene austauschbare Albuminmenge (g/kg.KG) größer als bei den mit Placebo behandelten Männern und Frauen. Hierbei ist besonders zu berücksichtigen, daß das TEA bei den Männern der Primobolan-Gruppe in der Vorperiode kleiner war als das der Vorphase von Männern der Placebo-Gruppe. Diese Unterschiede im TEA g/kg KG wurden erst bei Berücksichtigung des Körpergewichtes sichtbar. Der Nachweis eines größeren mobilen Albuminpools g/kg KG bei den mit Primobolan® behandelten Personen wirft die Frage nach dem Verhalten des Albuminumsatzes auf. Eine Zunahme des Albuminpools unter einem Anabolikum könnte Folge einer gesteigerten Albuminsynthese oder eines verminderten Albuminabbaues sein.

Austauschbares Albumin bei alten Männern und Frauen nach Primobolan- bzw. Placebobehandlung.

Es wurden zum Vergleich der Verum- bzw. Placebowirkung nur die korrigierten Werte herausgezogen.

	n	KG ₁	KG ₂	TEA ₁	TEA ₂	EVA ₁	EVA ₂	IVA ₁	IVA ₂	EVA:IVA	EVA:IVA ₂
Primobolan	9	64,84	63,59	251,4	254,5	170,0	171,3	81,4	83,0	2,06	2,00
		$\pm 12,74$	$\pm 8,36$	$\pm 45,0$	$\pm 34,7$	$\pm 31,8$	$\pm 24,7$	$\pm 19,8$	$\pm 12,8$	$\pm 0,46$	$\pm 0,235$
p		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	12	56,72	55,00	226,2	208,9	152,9	141,4	74,2	67,0	1,98	2,08
		$\pm 9,31$	$\pm 9,31$	$\pm 35,0$	$\pm 32,6$	$\pm 28,2$	$\pm 27,7$	$\pm 13,0$	$\pm 13,5$	$\pm 0,36$	$\pm 0,47$
p		$< 0,005$	$< 0,01$	$< 0,01$	$< 0,01$	$< 0,01$	$< 0,01$	$< 0,01$	n.s.	n.s.	n.s.

Placebo	5	55,5	55,6	239,4	204,0	169,6	132,2	69,6	71,8	2,349	1,763
		$\pm 9,0$	$\pm 9,3$	$\pm 28,0$	$\pm 48,0$	$\pm 19,4$	$\pm 37,16$	$\pm 11,5$	$\pm 11,6$	$\pm 0,314$	$\pm 0,291$
p		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	$< 0,05$	$< 0,05$
	9	58,4	59,42	254,0	214,0	174,7	145,9	78,1	71,9	2,094	1,896
		$\pm 8,8$	$\pm 9,35$	$\pm 27,0$	$\pm 39,0$	$\pm 22,6$	$\pm 18,4$	$\pm 71,9$	$\pm 10,3$	$\pm 0,285$	$\pm 0,172$
p		n.s.	n.s.	$< 0,005$	$< 0,005$	$< 0,005$	$< 0,005$	$< 0,01$	$< 0,01$	n.s.	n.s.

Vorperiode				nach Therapie				
TEA g/kg	EVA g/kg	IVA g/kg	TEA/CBM g/kg	Austausch Blut - Gewebe	TKA g/kg	EVA g/kg	IVA g/kg	TEA-CBM g/kg
Primobolan®								
♂ n = 9	<0,001 ⁺	<0,05	<0,05	<0,01	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
♀ n = 12								
Primobolan®								
♂ n = 9				<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Placebo								
♂ n = 5	<0,01	<0,01	<0,01				<0,01	
Primobolan®								
♀ n = 12	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<0,01	<0,01	<0,05	<0,01
Placebo								
♀ n = 9								

Tab.66: Vergleich des austauschbaren Albumins in g/kg und des Albuminaustausches zwischen Männern und Frauen bzw. zwischen Männern und Männern bzw. Frauen und Frauen vor und nach Therapie mit Primobolan® oder placebo.

⁺) Die Eintragung des p-Wertes in der Spalte oder Zeile der beiden Gruppen bedeutet, daß in dieser Gruppe die Werte höher lagen.

Mobiles Albumin in g/kg KG und Albuminaustausch zwischen Blut und Gewebe vor und nach Therapie mit Primobolan oder Placebo.

	n	Vorperiode				nach Primobolan			
		TEA	EVA g/kg	IVA	Austausch	TEA	EVA g/kg	IVA	Austausch g/kg Blut - Gewebe
Primobolan	9	3,93 ±0,66	2,81 ±0,58	1,25 ±0,18	50,8 ±9,5	4,04 ±0,59	2,73 ±0,46	1,31 ±0,16	47,1 ±13,0
♂						NS	NS	NS	NS
p									
	12	4,05 ±0,66	2,80 ±0,59	1,33 ±0,24	42,9 ±15,2	3,87 ±0,72	2,64 ±0,56	1,24 ±0,29	40,3 ±15,0
♀									
p									
	n	Vorperiode				nach Placebo			
		TEA	EVA g/kg	IVA	Austausch	TEA	EVA g/kg	IVA	Austausch g/kg Blut - Gewebe
Placebo	5	4,36 ±0,5	3,08 ±0,32	1,27 ±0,23	56,6 ±14,4	3,76 ±1,17	2,44 ±0,86	1,33 ±0,33	46,7 ±24,6
♂									
p									
	9	4,41 ±0,67	3,16 ±0,64	1,36 ±0,2	61,2 ±26,9	3,66 ±0,56	2,44 ±0,40	1,23 ±0,18	40,3 ±14,6
♀									
p									

Tab. 67

Die mit der Extrapolations- und Analog-Computer-Methode ermittelten Umsatzraten in Prozent pro Tag bzw. in g/kg KG bzw. in g/kg CBM/Tag ergeben bei Männern der Placebo-Gruppe, daß in der Vorperiode der Albuminumsatz kleiner als nach Placebo war (Vorperiode: EPM = 3,99 %, Analog = 11,3 %/Tag; Placebogabe: EPM = 5,62 %, Analog = 13,3 %/Tag) (Tab. 68)

Auch der tägliche Albuminabbau in g war nach Placebo eindeutig erhöht (EPM = 10,8 g, Analog = 9,4 g/Tag; Vorperiode 9,6 g, Analog 7,8 g/Tag). Frauen der Placebo-Gruppe hatten im Gegensatz zu Männern der Placebo-Gruppe nach Placebo einen kleineren Albuminumsatz. In den Primobolan®-Gruppen waren keine Unterschiede im Albuminumsatz vor und nach Primobolan®-Behandlung nachweisbar. Unabhängig von einer Primobolan®- oder Placebo-Therapie konnte bei Frauen beider Gruppen ein größerer auf die Zellmasse bezogener täglicher Albuminumsatz von 0,43 bis 0,46 g/kg CBM als bei Männern (0,35 bis 0,4 g/kg CBM) festgestellt werden. Frauen der Placebo-Gruppe hatten bei beiden Untersuchungen einen größeren Albuminumsatz in % bzw. g/Tag aufzuweisen als Männer der Placebo-Gruppe.

Der statistische Vergleich des Albuminumsatzes von Männern und Frauen der Primobolan®-Gruppe mit den Daten von Männern und Frauen der Placebo-Gruppe führte zu dem Ergebnis, daß Männer der Primobolan®-Gruppe sowohl vor als auch nach Primobolan® einen größeren Albuminumsatz als die Männer der Placebo-Gruppe hatten. Im Gegensatz hierzu war bei den Frauen der Primobolan®-Gruppe sowohl vor und nach Gabe von Primobolan® die Umsatzrate in %/Tag (Analog) signifikant kleiner als bei Frauen der Placebo-Gruppe. Der Albuminumsatz in g/Tag war in beiden Gruppen in der Vorperiode etwa gleich, auf das Körpergewicht bezogen aber in der Primobolan®-Gruppe nach Gabe des Anabolikums niedriger.

Zusammengefaßt kann man folgende Aussage über die Wirkung von Primobolan® auf den mobilen Albumingehalt des Körpers und den Albuminumsatz machen.

		E P M										
		=====										
		n	% ₁	Tag	% ₂	g ₁	Tag	g ₂	g ₁	kg/Tag	g ₂	
♂		5	3,99		5,62	9,60		10,8	0,172		1,92	
			±0,68		±1,39	±2,33		± 1,1	±0,02		±0,02	
	p		<0,05			ns			ns			
♀		9	5,34		5,32	13,53		11,4	0,232		0,19	
			±1,20		±1,15	± 3,40		± 3,01	±0,051		±0,03	
	p		ns			< 0,005			<0,005			
♂		9	4,50		4,96	10,95		11,02	0,17		0,17	
			±0,30		±0,94	± 2,38		± 2,53	±0,05		±0,03	
	p		ns			ns			ns			
♀		12	4,82		4,89	10,33		10,18	0,186		0,18	
			±1,01		±0,74	± 3,10		± 1,93	±0,05		±0,02	
	p		ns			ns			ns			
Analog - Computer												
=====												
♂		5	11,32		13,30	7,80		9,40	0,142		0,170	0,40
			± 1,40		± 2,30	±1,01		±1,30	±0,020		±0,025	±0,10
	p		0,05			0,001			0,001			
♀		9	14,7		13,1	11,54		8,74	0,199		0,160	0,466
			±2,95		± 2,60	± 3,05		±3,82	±0,05		±0,022	±0,166
	p		ns			0,05			0,02			
♂		9	12,24		12,7	8,55		10,63	0,153		0,165	0,35
			± 2,56		± 2,46	±1,96		± 2,46	±0,03		±0,02	±0,6
	p		ns			ns			ns			
♀		12	12,00		13,32	8,86		8,72	0,16		0,16	0,43
			± 2,66		± 2,81	±2,45		±1,53	±0,05		±0,02	±0,10
	p		ns			ns			ns			

Tab. 68: Albuminumsatz vor und nach Primobolan- bzw. vor und nach Placebo-Therapie bei alten Männern und Frauen.

		<u>EPM</u>		<u>Analog-Comp.</u>	
		%/Tag	g/Tag	g/kg KG	g/kg KG
1. Placebo	Vorphase ♂				
	Vorphase ♀	↑ 0,05	↑ 0,01	↑ 0,02	↑ 0,01
	Placebo ♂	↑ < 0,01		↑ 0,01	↑ 0,01
	Placebo ♀		↑ 0,01	↑ 0,01	n.s.
2. Primobolan	Vorphase ♂				
	Vorphase ♀	n.s.	n.s.	↑ 0,05	n.s.
	Primobol. ♂	n.s.	n.s.	↑ < 0,01	n.s.
	Primobol. ♀			↑ < 0,01	n.s.
3. Primobolan	Vorphase ♂				
	Vorphase ♀	↓ 0,01	↓ 0,01	↑ < 0,01	↑ < 0,01
	Primobol. ♂	↓ < 0,01	↑ < 0,01	↑ < 0,01	↑ < 0,01
	Primobol. ♀			↑ 0,01	
4. Primobolan	Vorphase ♂				
	Vorphase ♀	n.s.	n.s.	↑ 0,05	n.s.
	Primobol. ♂	n.s.	n.s.	↑ < 0,01	n.s.
	Primobol. ♀			↑ < 0,01	n.s.
5. Primobolan	Vorphase ♂				
	Vorphase ♀	↓ 0,01	↓ 0,01	↑ < 0,01	↑ < 0,01
	Primobol. ♂	↓ < 0,01	↑ < 0,01	↑ < 0,01	↑ < 0,01
	Primobol. ♀			↑ 0,01	
6. Primobolan	Vorphase ♂				
	Vorphase ♀	n.s.	n.s.	↑ 0,05	n.s.
	Primobol. ♂	n.s.	n.s.	↑ < 0,01	n.s.
	Primobol. ♀			↑ < 0,01	n.s.
7. Primobolan	Vorphase ♂				
	Vorphase ♀	↓ 0,01	↓ 0,01	↑ < 0,01	↑ < 0,01
	Primobol. ♂	↓ < 0,01	↑ < 0,01	↑ < 0,01	↑ < 0,01
	Primobol. ♀			↑ 0,01	
8. Primobolan	Vorphase ♂				
	Vorphase ♀	n.s.	n.s.	↑ 0,05	n.s.
	Primobol. ♂	n.s.	n.s.	↑ < 0,01	n.s.
	Primobol. ♀			↑ < 0,01	n.s.

Tab. 69: Vergleich des Albuminumsatzes bei Männern und Frauen für die Kontrollphasen und für die Therapieperioden mit Primobolan® oder Placebo.

1. Bei Männern führt dieses Anabolikum zu einer Zunahme des TEA bei gleichzeitiger Steigerung des Albuminumsatzes.
2. Ein nach Primobolan® Therapie bei Frauen festgestellter größerer mobiler Albuminpool ist im Vergleich zum Kontrollkollektiv mit einem geringeren Albuminumsatz verknüpft.

Das divergierende Verhalten des Albuminumsatzes nach Gabe von Primobolan kann folgendermaßen gedeutet werden:

1. Primobolan® steigert die Synthese und den Abbau des Albumins, wobei die Synthese überwiegt. Infolge eines geringeren Abbaues steigt das austauschbare Albumin an.
2. Primobolan® steigert bei konstanter Abbaurrate die Synthese des Albumins, dadurch nimmt ebenfalls der mobile Albumingehalt zu.

Inwieweit Primobolan® einen Einfluß auf Synthese und Abbau des Albumins hat, konnte aber durch diese Untersuchungen letztlich nicht statistisch gesichert werden.

Diskussion und Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde bei alten Männern und Frauen eines Berliner Hospitals das mobile Albumin, der Albumin-Umsatz und die Zusammensetzung des Körpers an Wasser, Fett und fettfreien Stoffen bestimmt. Ziel der Untersuchung war es herauszufinden, ob im hohen Lebensalter der Albuminumsatz herabgesetzt ist und ob sich durch Alterungsvorgänge die wesentlichsten Körperbestandteile wie das Körperwasser, das Intra- und Extrazellularwasser, die fettfreie Körpermasse, die Fettmenge und die Zellmasse prozentual und absolut ändern. Ferner wurde untersucht, ob Methenolonoenanthat (Primobolan®) die Synthese oder den Katabolismus des austauschbaren Albumins und die Körperzusammensetzung beeinflusst. Mit J^{125} - und/oder J^{131} markiertem Albumin wurde das austauschbare Albumin und dessen Umsatz erfaßt. Auf den Ausfall der Ergebnisse hatten erheblichen Einfluß die Verfahren zur Markierung des Albumins mit den Isotopen J^{125} und/oder J^{131} und die angewandten analytischen Methoden zur Berechnung des mobilen Albuminpools und dessen Umsatz. Albumin-Präparationen mit hoher spezifischer Aktivität und einem hohen Anteil an denaturiertem Protein sind für Umsatzberechnungen ungeeignet. Am besten bewährte sich in dieser Studie das nach dem Verfahren von FRANCIS mit J^{125} oder J^{131} markierte Albumin oder das Hoechst Stoffwechsel-Albumin. Das nach der Methode von HUNTER mit Hilfe von Chloramin-T markierte J^{125} oder J^{131} -Albumin wird offenbar durch die Markierung in seiner Struktur verändert. Hierdurch nimmt die Diffusionsgeschwindigkeit dieses J^+ CAT-Albumins durch die Poren der Kapillarmembranen ab. Hierfür sprachen die kleinere Austauschrate und die längere Diffusionszeit dieser Albuminpräparation bis zur Einstellung eines Fließgleichgewichtes zwischen Intra- und Extravasalraum.

Neben diesen allein durch die Markierungsverfahren bedingten Unterschiede in den Austausch- und Abbauraten sind die Einflußgrößen der angewandten analytischen Verfahren auf den Ausfall der Ergebnisse nicht zu vernachlässigen. Dies zeigte der Vergleich der Daten der Extrapolationsmethode und der mit Hilfe eines Analog-Computers gewonnenen Werte. Mit der Extrapolationsmethode wurden stets große Mengen an austauschbarem Albumin und ein größerer Albuminumsatz als nach Simulation der Meßwerte mit dem Analog-Computer gefunden. Die Menge an mobilem Albumin und der Albuminumsatz wird am exaktesten nach Applikation von nahezu nativem Albumin (J^{131} FRA-Alb.) erfaßt, insbesondere dann, wenn die Aktivität des nach Metabolisation freigesetzten anorganischen radioaktiven Jodids im Urin und Stuhl gemessen werden. In Anbetracht der erheblichen Schwierigkeiten eines quantitativen Sammelns von Urin und Stuhl bei alten Menschen konnte nur bei einer kleinen Fallzahl das austauschbare Albumin und der Albuminumsatz mit Hilfe der Verteilungsmethoden ermittelt werden. Da diese Probanden gleichzeitig zwei verschiedene Jod^{+} -Albumin-Präparationen erhalten hatten, wurden die Daten der Verteilungsmethoden als repräsentativ mit den Ergebnissen der Extrapolations- und der Analog-Computer-Methode verglichen. Hierdurch war es möglich, die Abweichungen der analytischen Verfahren und das durch die Markierung bedingte unterschiedlich kinetische Verhalten der einzelnen J^{+} -Albumin-Präparationen durch Korrekturverfahren auszugleichen. Die von anderen Autoren nachgewiesenen Mengen an totalem Albumin (TEA) und die Relationen von extravaskulärem zu intravaskulärem Albumin müssen retrospektiv aufgrund der eigenen Ergebnisse zum Teil auf das unterschiedliche physiko-chemische Verhalten der applizierten radioaktiven Albumine und auf die ganz verschiedenen angewandten analytischen Methoden bezogen werden (Tab.70). Bei Kenntnis dieser methodischen Einflußgrößen wird es verständlich, wie schwer überhaupt klare Aussagen über den tatsächlichen Albumin-Gehalt, seine Synthese und seinen Abbau gemacht werden können. Dies zeigt allein die Tatsache auf, daß bei gleichzeitiger Verabfolgung

von zwei verschiedenen J^+ -Albumin-Präparationen bei Analyse der Meßergebnisse nach der Extrapolations- und der Analog-Computer-Methode vier verschieden große Albuminmengen, divergierende Austauschraten und ein differierender Albuminumsatz ermittelt werden. Es fällt daher schwer, sowohl die eigenen Ergebnisse untereinander bzw. mit denen anderer Autoren zu vergleichen. Selbst wenn Albumin bei der Markierung sehr schonend behandelt wird, ist bei fehlender Kenntnis der Jodid-Ausscheidung mit dem Urin oder der Fäces in der Zeiteinheit die Menge an Total-Albumin und dessen Umsatz nur annäherungsmäßig zu bestimmen. Noch problematischer wird es, wenn im Verlaufe eines Jahres mehrfache Albumin-Umsatzuntersuchungen bei ein und derselben Person durchgeführt werden. Selbst wenn der individuelle Albuminumsatz konstant bleiben sollte, besteht die Möglichkeit, daß trotz gleicher Markierungsverfahren des Albumins dessen physiko-chemischen Eigenschaften verändert werden, was sich dann in verschiedenen großen Albuminmengen und Albuminumsatzraten ausdrücken kann.

Dieser Hinweis ist für die Interpretation eines anabolen Effektes von Primobolan® auf das TEA und dessen Umsatz von Bedeutung. Auch wenn bei diesen Untersuchungen durch die eingangs erarbeiteten Korrekturverfahren Unterschiede im kinetischen Verhalten von J^{125} CAT- und J^{131} FRA-Alb. und die Differenzen der analytischen Methoden ausgeglichen wurden, bleibt immer noch die Frage offen, ob das physiko-chemische Verhalten von Jod^+ -Albumin der Erst- und Zweituntersuchung zu 100 % identisch war.

Ohne jetzt schon Bezug auf einen anabolen Effekt von Primobolan® auf den Albumin-Stoffwechsel nehmen zu wollen, ergaben die Albumin-Umsatzuntersuchungen, daß im hohen Lebensalter die intravasale Albuminmenge mit 70 bis 80 g bzw. 1,3 g/kg KG niedriger ist als bei jungen Menschen (126 ± 18 g oder 1,8 g/kg KG (Tab.70) bzw. für alle Fälle ausgewerteten Literatur im Mittel mit 119 ± 25 g angesetzt werden kann.

Das Verhältnis von extravasalem zu intravasalem Albumin betrug in dieser Studie 2:1. Bei Männern wurden 167 ± 35 g und bei Frauen $149 \pm 29,5$ g extravasales Albumin gefunden. Bei beiden Geschlechtern war die auf das Körpergewicht bezogene extravasale Albuminmenge mit 2,8 g/kg gleich groß. Im Vergleich zu Literaturangaben haben jüngere Menschen eine größere extravasale Albuminmenge von 196 bis 399 g. Sehr divergierend sind die Angaben über das Verhältnis von extravasalem zu intravasalem Albumin, sie schwanken zwischen 0,85 bis 2,17, sie liegen im Mittel bei 1,53. Nach Korrektur der eigenen Ergebnisse beträgt die EVA:IVA-Relation 2,0. Auch das TEA als Summe von IVA und EVA ist im hohen Alter mit 3 bis 4,3 g/kg KG im Vergleich zu jüngeren Menschen (4,6 g/kg KG) vermindert. In der vorliegenden Arbeit wurden zusätzlich die TEA-Mengen auf die fettfreie Körpermasse (LBM) und die Zellmasse bezogen. Ähnliche Untersuchungen wurden unseres Wissens bei alten Menschen noch nicht durchgeführt. Ein kg LBM enthält 3,84 bis 6,2 g, ein kg Zellmasse der Frauen enthält 10,7 g und das der Männer 8,94 g Albumin. Bezieht man ausschließlich den mobilen Albumingehalt auf die fettfreie Zellmasse, dann ist dieser bei Frauen größer als bei Männern. Die im hohen Lebensalter festgestellte kleinere mobile intra- und extravasale Albuminmenge könnte durch eine verminderte Synthese bzw. einen gesteigerten Abbau des Albumins bedingt sein. Unter steady-state-Bedingungen entsprechen sich Synthese und Abbaurate, die Eliminationsraten k_1 der EPM und k_3 der Analog-Computer-Methode geben dann die Rate von Synthese und Abbau an. Auffällig ist der Befund, daß beim alten Menschen der Abbau nach der EPM mit $4,7 \pm 1,14\%$ und nach dem Analog-Computer mit $12,1$ bis $12,7 \pm 2,6\%$ nicht wesentlich von den Umsatzraten jüngerer Menschen ($EPM = 4,55 \pm 1,41\%/die$; $C_{IVA} = 11,2\%/die$) abwichen. Der absolute Albumin-Abbau war aber bei den alten Menschen um ca. 3 g/die niedriger als bei jüngeren Probanden (Tab. 70). Auch unter Berücksichtigung der Körpergewichte wurde im hohen Alter ein um 18 bis 21% kleinerer Albuminumsatz von 0,16 bis 0,196 g/kg KG im Vergleich zu jüngeren Menschen (0,21 g/kg KG) gefunden. Zwischen

TAB. A 70

Autor	Jahr	Albumin	n	Alter Jahre	Gewicht kg	Albumin min g %	PL V l	TEA g	IVA g	EVA g	EVA: IVA	Abbau % IVA	Tagel % TEA	HWZ	Abbau g/d	Abbau g/kg/d	% Dos U 24h	43h
STERLING	1951	ABBOTT	21			4,40		259				16,5	5,6	10,5	17,1	0,233		14
BERSON	1953	PRESSMANN-EISEN	15	40	68,4	4,24	3,13	338	135	201	1,504	11,54	4,6	15,06	15,38	0,221		12,6
DIXON	1953		11	23-75										15,00				
BAUMANN	1955		9											14,00				
SCHWARTZ	1956		3			3,58		348	129	218	1,61	12,8	5,33	13,0	16,5			
MARGEN	1956	very lightly lightly or very lightly	7		70	4,73	2,75	354	130	224	1,723	18,7	6,85	10,1	24,3	0,358		
		very lightly	8				3,15	375	149	226	1,517	16,2	7,96	8,7	24,1	0,340		
		S ₃₅ -Methionin oder Cystin	9		71,2	4,72								1,41	49,0			
		S ₃₅ -Plasma	8		73,0	5,22	2,99	495	156	339	2,17	8,27	2,62	26,5	12,9	0,190		
STEINFELD	1958	McFARLANE	3				2,98	251						3,6	19,25	8,0		
COHEN u. SCHAMROTH	1958	McFARLANE	5		70,2	3,12	3,06	238	95,5	142,5	1,49	9,3	3,63	19,1	8,77	0,125		
LEWALLEN	1959	ABBOTT	4					242	131	111	0,85	9,16	4,95	14,3	12,0		11	18
STEINFELD	1959/60	McFARLANE	6 ² 128	21,5 20	73,0 65	4,0 3,70	3,1 2,5	332 253,5	124 91	208 162,5	1,68 1,79	13,96 12,85	5,2 4,6	13,3 15,1	17,3 11,7	0,236 0,180	7,3	13,8
STERLING	1960	ABBOTT	23			4,2	3,00	318,5	126,2	192,3	1,52	13,0	5,2	13,45	16,45			
JARNUM u. SCHWARTZ	1960		20			4,41					1,39	10,00	3,90			0,206		
FREEMAN u. COHEN	1960										1,60	8-11				0,130- 0,190		
GROSSMANN	1960		2		54			265										
COHEN	1961	McFARLANE	11	30	65,6	4,5	2,70	307,5	123	184,5	1,50	8,9	3,9	17,76	12,0	0,185		
PICOU u. WATERLOW	1962		13	6-19 Mon.	8,1	4,2	50mkp	17,2			1,4	14,5	5,9	11,75	2,78	0,317		
JARNUM	1961	VEALL et al.	15	21-76		4,10										0,180		
TURCO	1962		4					243,0	82	161	1,87	13,2			10,80			
BEKEN	1962	ABBOTT	13	21-32	79,8	4,51	2,97	312	134	178	1,376	11,8	4,68	14,8	14,6	0,202	7,30	13,79
KOBLET	1962		4	20	63,0	4,12	2,55	375,0	145,0	229,0	1,57	9,70	3,77	18,35	14,2	0,225		
TORIZUKA	1963	ABBOTT	1	55,0	39,1	3,36	1,40	127,0	47,0	80,0	1,70	13,70	5,06	13,7	6,42	0,164		
TAKEDA	1963		13	18-38	75,6	4,18	2,86	287,0	121	166,0	1,37	8,90	3,55	19,5	10,76	0,142	4	6,4
WILKINSON	1963		6			3,70	2,77	218	102	116	1,14	7,4	2,66	20-26	7,55			
WETTERFORS	1965		15			4,13	3,10	299	128	171	1,33	9,35	4,0	17,3	11,97		2,9-7	8-11
JEEJEBOY	1965	McFARLANE	17			4,0										0,177		
DYKES	1966	McFARLANE	5	24	70,2	4,43	2,96	260	129	131	1,12	10,1	5,38	15,1	14,0	0,204		

Autor	Jahr	Albumin	n	Alter Jahre	Gewicht kg	Albu- min g %	PL V l	TEA g	IVA g	EVA g	EVA : IVA	Abbau / % IVA	HWZ	Abbau g/d	% Dos. U. 24h	48h
ROSSING	1967	J ¹²⁵ -Alb. McFARLANE J ¹³¹ -Alb.	5,0	36,0	61,0	4,50	2,92	292	132,2	160,0	1,21	10,5	4,75	13,88	0,227	
KURODA NASS	1967	BUSA	2	20	57,4	4,7	3,04	307	136	167,0	1,23	9,40	4,22	12,78	0,209	
	1968	?	18	85	47,5	4,2	1,88	219	78	141	1,81	13,85	6,89	10,8	15,1	0,30
KUDLICKA	1968	J ¹²⁵ -Alb.	12	20-58	63,7	4,01	2,91	286	117	169	1,44	10,4	4,06	17,05	12,04	0,190
		n			24	2,3	23	23	23	23	24	26	27	25	23	
		$\bar{x}$			4,18	2,77	234,8	119,4	175,9	150	11,30	4,55	17,03	13,41	0,212	
		Sx			0,468	0,425	68,95	24,75	52,01	0,287	2,80	1,41	7,40	4,33	0,057	
		S $\bar{x}$			0,096	0,089	13,79	5,16	10,84	0,059	0,55	0,271	1,399	0,866	0,012	

Eigene Ergebnisse: MITTELWERTE

Analog	J ¹²⁵ CAT-Alb.	$\bar{Q}$ n = 19	33	76,94 $\pm 7,94$	59,95 $\pm 10,53$	3,22 $\pm 0,34$	2,39 $\pm 0,47$	180,95 $\pm 38,08$	76,75 $\pm 14,76$	104,2 $\pm 27,52$	1,38 $\pm 0,30$	12,1 $\pm 2,3$		9,23 $\pm 1,98$	0,154 $\pm 0,025$	
	Q n = 37		58	77,72 $\pm 7,89$	55,38 $\pm 9,82$	3,24 $\pm 0,27$	2,18 $\pm 0,298$	162,50 $\pm 29,53$	70,54 $\pm 11,57$	91,97 $\pm 22,82$	1,32 $\pm 0,31$	12,7 $\pm 2,9$		8,97 $\pm 2,50$	0,163 $\pm 0,048$	
EPM	J ¹²⁵ CAT-Alb.	$\bar{Q}$ n = 19	33	76,94 $\pm 7,94$	59,95 $\pm 10,53$	3,22 $\pm 0,34$	3,01 $\pm 0,52$	227,15 $\pm 37,17$	76,75 $\pm 14,76$	150,12 $\pm 30,51$	2,01 $\pm 0,51$	6,03 $\pm 2,54$		10,27 $\pm 2,16$	0,182 $\pm 0,033$	
	Q n = 37		58	77,72 $\pm 7,89$	55,38 $\pm 9,82$	3,24 $\pm 0,27$	2,80 $\pm 0,46$	206,09 $\pm 33,45$	70,54 $\pm 11,57$	135,55 $\pm 26,41$	1,95 $\pm 0,36$	5,10 $\pm 1,52$		10,33 $\pm 3,22$	0,196 $\pm 0,05$	
Analog	J ¹³¹ FRA-Alb.	$\bar{Q}$ n = 17	22	75,16 $\pm 7,80$	59,24 $\pm 9,72$	3,28 $\pm 0,30$	2,43 $\pm 0,463$	211,29 $\pm 42,19$	79,32 $\pm 14,24$	131,97 $\pm 32,59$	1,67 $\pm 0,34$	11,1 $\pm 2,4$		8,74 $\pm 2,11$	0,148 $\pm 0,029$	
	Q n = 17		21	77,72 $\pm 7,56$	54,34 $\pm 8,71$	3,15 $\pm 0,25$	2,31 $\pm 0,401$	189,28 $\pm 33,66$	72,85 $\pm 13,95$	116,41 $\pm 28,33$	1,64 $\pm 0,41$	12,7 $\pm 3,1$		9,09 $\pm 1,99$	0,168 $\pm 0,031$	
	J ¹³¹ FRA-Alb.	$\bar{Q}$ n = 17	22	75,16 $\pm 7,80$	59,24 $\pm 9,72$	3,28 $\pm 0,30$	3,00 $\pm 0,68$	258,27 $\pm 42,60$	79,32 $\pm 14,24$	179,03 $\pm 33,36$	2,29 $\pm 0,38$	3,82 $\pm 0,90$		9,78 $\pm 2,43$	0,171 $\pm 0,04$	
	Q n = 17		21	77,72 $\pm 7,56$	54,34 $\pm 8,71$	3,15 $\pm 0,25$	2,88 $\pm 0,42$	235,40 $\pm 32,94$	72,85 $\pm 13,95$	162,55 $\pm 30,05$	2,30 $\pm 0,53$	4,26 $\pm 0,85$		10,38 $\pm 2,36$	0,193 $\pm 0,034$	
Werte nach Korrektur		$\bar{Q}$ n = 28	33	76,68 $\pm 7,99$	59,95 $\pm 10,53$	3,23 $\pm 0,34$	2,70 $\pm 0,61$	241,43 $\pm 40,21$	77,29 $\pm 14,85$	167,13 $\pm 34,89$	2,08 $\pm 0,37$					
		Q n = 49	58	77,72 $\pm 7,89$	55,39 $\pm 9,81$	3,24 $\pm 0,27$	2,52 $\pm 0,50$	220,27 $\pm 36,79$	71,12 $\pm 12,01$	149,20 $\pm 29,52$	1,98 $\pm 0,36$					

Zusammenfassende Darstellung der wichtigsten Daten für den Albuminumsatz aus der Literatur und der eigenen Mittelwerte für den Albuminumsatz von Cat, Alb., J¹²⁵FRA — Alb. und J¹²⁵CAT — Alb. bei alten Frauen und Männern. Bei den eigenen Mittelwerten wurden die Ergebnisse aller Untersuchungen sowohl nach Placebo- und Primobolabgabe zusammengefasst. In der Tabelle ist die Zahl der untersuchten Personen und die Zahl der Untersuchungen aufgeführt. Außerdem wurden die korrigierten Daten, die sich für die einzelnen analytischen Methoden ergaben, dargestellt.

beiden Geschlechtern bestand kein signifikanter Unterschied im absoluten täglichen Umsatz, der im Durchschnitt 9 bis 11 g betrug. Infolge der kleineren fettfreien Körper- und Zellmasse war aber bei Frauen der auf die LBM und die CBM bezogene Albuminumsatz größer als bei Männern. Der prozentuale Albuminaustausch zwischen Plasma- und Gewebsalbumin von 58 bis 67 % des intravasalen Albumins wird offenbar durch die Alterungsvorgänge nicht beeinträchtigt. Unter Berücksichtigung der geringeren intravasalen Albuminmengen dürften die in beiden Richtungen ausgetauschten Absolutmengen von je 47 g/die oder je 0,84 g/kg KG/die bei alten Menschen kleiner als bei jüngeren sein.

Auf die Körperzusammensetzung haben die Alterungsvorgänge folgende Auswirkung:

Das Blut-, Erythrozyten- und Plasmavolumen sowie das Volumen der Extrazellulärflüssigkeit in ml/kg bzw. in % des Körpergewichtes bleiben konstant. Der Wassergehalt nimmt infolge Zunahme der Fettmenge ab. Der Fettansatz wirkt sich besonders bei den Frauen aus. Der Anteil des Fettgewebes am Körpergewicht stieg bei ihnen auf 31 % an. Gleichzeitig sank der Wassergehalt auf 50% des Körpergewichtes ab. Bei den alten Männern war ebenfalls der Fettgehalt mit 23,6 % größer als bei jüngeren Männern (14-20 % MOORE). Die prozentuale und absolute Abnahme des Körperwassers ist nicht alleinige Folge des prozentualen Zuwachses des Fettgewebes, sie wird auch durch eine Abnahme des Intrazellulärwassers bedingt. Hierfür spricht die Senkung des Quotienten ICW:TBW von normal 0,6 bis 0,62 auf im Durchschnitt 0,58 bei Männern und auf 0,55 bei Frauen (Tab.55, S.142).

Eng verknüpft mit der Abnahme des intrazellulären Wassergehaltes ist bei den Frauen eine Abnahme der fettfreien Zellmasse auf im Mittel 38,9% kg KG. Bei den alten Männern war sie mit 46,3 % noch normal. Auch im hohen Alter scheint der tägliche Wasserumsatz nur gering oder gar nicht beeinträchtigt zu sein.

Im Vergleich zu den von BUDDECKE (1971) zitierten Ergebnissen über den Wasserumsatz jüngerer Menschen mit einem Körpergewicht von 40 bis 70 kg (HWZ = 10 Tage, Wasserumsatz = 30 bis 40 ml/kg/die) war bei alten Frauen der tägliche Wasserumsatz mit 30 ml/kg und bei alten Männern mit 35 ml/kg nicht unterschiedlich. Auf die Zellmasse bezogen hatten Frauen bei kleinerer CBM einen geringeren täglichen Wasserumsatz (43,5 ml/kg CBM) als Männer(46,5 ml/kg CBM). Auffällig war der Befund, daß trotz des hohen Alters der Probanden der prozentuale Anteil des Skelettsystems und des Bindegewebes mit 7,3% am Körpergewicht zwischen beiden Geschlechtern keinen Unterschied aufwies und auch nicht von den Normalwerten jüngerer Probanden abwich.

Nach Darlegung der im Alter feststellbaren Veränderungen im mobilen Albumingehalt und im Albuminumsatz sowie in der Zusammensetzung des Körpers an Wasser und festen Bestandteilen wird jetzt diskutiert, welchen Einfluß die Primobolan®-Therapie hatte. Primobolan® ist ein Anabolikum. Um diesen Begriff abzugrenzen, soll zunächst noch einmal auf die beiden Kardinalphasen im Stoffwechselgeschehen hingewiesen werden. Ganz allgemein wird unter einer anabolen = Synthesephase und einer katabolen = Abbauphase unterschieden. Beide Prozesse stehen in einem dynamischen Gleichgewicht. Die Synthesephase wird durch das somatotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens, sowie die androgenen Hormone der Gonaden und der Nebenniere stimuliert. Hormone mit katabolem Effekt sind das Thyroxin und die Corticosteroide. Bei den anabolen Steroiden interessiert ihr Effekt auf die intrazelluläre Eiweißsynthese. Die anabole Wirkung von Androgenen hat zuerst 1935 KOCHAKIAN nachgewiesen. Δ -4-Androstendion und Testosteron führten bei kastrierten Hunden zur Stickstoffretention. Diese ersten Beobachtungen einer Stickstoffretention nach Testosteron konnten später auch für andere Androgene durch zahlreiche Untersuchungen an Mensch und Tier bestätigt werden. Verwiesen sei

auf die ausführliche Literatur bei KOUNTZ et al.(1953); BERCZELLER et al.(1960); DESAULLES (1960); WELLER (1963/1966). Der retinierte Stickstoff wird der Proteinsynthese zugeführt. Hierdurch nimmt die Muskelmasse zu - wie schon 1938 PAPANICOLAOU und FALK an der Hypertrophie des M.temporalis bei kastrierten männlichen Ratten nach Gabe von Testosteron proprionat zeigten. Von klinischer Seite erkannten KENYON et al.(1944), daß androgene Hormone neben ihrer genitalen geschlechtsspezifischen Wirkung noch extragenitale Effekte besitzen. Diese zeigten sich am auffälligsten in einer Förderung des Wachstums und in einem vermehrten Aufbau und Ansatz von Proteinen in den Organ Geweben.

Sexualspezifische Auswirkungen nach Testosteron bei Frauen und Kindern belasteten die Nutzung von Testosteron als Anabolikum beim weiblichen Geschlecht und bei Kindern. Durch die Veränderungen am Steroidmolekül wurden dann Substanzen geschaffen, die bei stark eiweißanabolem Effekt nur noch geringe sexualspezifische oder androgene Wirkungen entfalteten. Eine dieser synthetischen Substanzen, die diese dem natürlichen Hormon gegenüber dissoziierte Wirkung aufweist, ist das Methenolon oder Primobolan®. Es hat nur einen gering androgenen, aber einen guten anabolen Effekt (WELLER, 1966). Grundsätzliche Voraussetzungen für eine gesteigerte N-Retention mit Zunahme der Proteinbildung nach Verabfolgung eines Anabolikums ist ein Eiweißdefizit im Organismus. Dieses Defizit kann sowohl durch verminderte Zufuhr als auch durch gesteigerten Abbau wie z.B. durch Infektionskrankheiten, maligne Tumore jeder Art, durch operative Eingriffe oder Röntgenbestrahlung, eine Hyperthyreose oder durch Cortisolderivate ausgelöst werden. Auch Maldigestions- und Malabsorptionssyndrome gehören hierunter. Oft ist ein exogener Eiweißmangel auch mit einem gesteigerten Katabolismus verknüpft. Ein relativer Proteinmangel besteht auch im Wachstumsalter und beim weiblichen Geschlecht. Physiologi -

scherweise ist bei Frauen und Kindern die Reaktionskapazität der spezifisch hormonabhängigen Endorgane nicht voll ausgelastet. Frauen sprechen daher besser auf Anabolika an als Männer. Im Senium ist im allgemeinen die Wirkung anaboler Substanzen herabgesetzt. Stickstoffbilanzierungen zeigten, daß die N-Retention jenseits des 75. Lebensjahres nur noch 2/3 der bei jungen Menschen gefundenen Werte entspricht. Dennoch sahen auch bei alten Menschen BECH et al. (1961) nach Theranabol; SITE et al. (1962); GIBSON (1962); LASCALEA et al. (1962); ROVESCALLI et al. (1962) nach Methandrostenolon = Dianabol, WARD (1962) nach Oxymethalon: GARDNER et al. (1968), ferner WELLER (1966) nach Primobolan® Gewichtsanstiege. In der eigenen Untersuchungsreihe blieb das Gewicht nach Therapie mit Primobolan weitgehend konstant. Die Messung der Körperzusammensetzung vor und nach Gabe von Primobolan oder nach Verabfolgung eines Placebos konnte spezifische Effekte des Primobolans® aufzeigen. Diese bestanden

1. in einer gesteigerten Erythropoese mit Zunahme von Hämoglobin, Hämatokrit, des Erythrozyten- und Blutvolumens, besonders beim weiblichen Geschlecht;
2. in einer vermehrten intrazellulären Wassereinlagerung mit Zunahme der Zellmasse und der fettfreien solids (FFS).
3. In einer Mobilisation des durch die Alterungsvorgänge erhöhten Depot-Fettes bei Konstanz des Körpergewichtes.

Diese Ergebnisse wurden in den einzelnen Kapiteln eingehend diskutiert, sie stimmen in allen drei Punkten mit Befunden anderer Autoren nach Applikation von androgenen Hormonen überein.

Im Gegensatz hierzu ist der Effekt dieses Anabolikums auf den mobilen Albumingehalt und dessen Umsatz schwer zu interpretieren. Zumindest hatte Primobolan auf die Protein-

konzentration des Blutserums und die des Serum-Albumins keinen Effekt. Die im Alter wohl physiologisch erniedrigte Gesamt-Eiweiß- und Albumin-Konzentration wurde nicht beeinflusst. Auch bei den vor und nach Primobolan®-Gabe durchgeführten Albumin-Umsatzuntersuchungen konnten in den verbundenen Kollektiven keine signifikanten Veränderungen im austauschbaren Albumin und im Albuminumsatz nachgewiesen werden. Der Vergleich der Ergebnisse der Albumin-Umsatzuntersuchungen der Primobolan®-Gruppe mit den Daten der Placebo-Gruppe läßt aber vermuten, daß dieses Anabolikum das austauschbare Albumin bei Männern und Frauen erhöht. Ursache hierfür wäre bei Männern und Frauen eine Steigerung der Synthese bei zusätzlich geringer Steigerung des Albumin-Katabolismus beim männlichen Geschlecht. Diese Interpretation kann aber nur mit Vorbehalten gemacht werden, insbesondere wegen der Schwierigkeiten einer exakten Messung des Albuminpools und dessen Umsatzes bei Anwendung verschieden markierter Jod⁺-Albumine und mehrerer analytischer Methoden zum Nachweis der Albumin-Kinetik. Ähnliche Interpretationsschwierigkeiten über den anabolen Effekt von STH (YEEJEEBOY et al., 1965) und androgenen Hormonen sowie über den katabolen Effekt von Corticosteroiden auf den Albuminumsatz hatten auch andere Autoren (ROTHSCHILD et al., 1968). So fanden TORIZUKA et al. (1963), JAMES et al. (1962) und WYNN et al. (1962) nach Gabe von Anabolika einen vermehrten N¹³-Glyzineinbau, eine vermehrte Proteinsynthese und einen Anstieg des extravasalen Albumins bei allerdings unbeeinflusstem Albuminumsatz. Demgegenüber stellten DOORENBOS et al. (1960) nach Gabe von Methandienon eine Vergrößerung des Plasmavolumens und des EVA bzw. TEA bei gleichzeitiger Abnahme des Albuminumsatzes fest. Gegen eine direkte Beeinflussung des Albuminumsatzes durch Anabolika sprachen sich GEYER et al. (1960), DOORENBOS et al. (1960) sowie GROSSMAN et al. (1960) aus. Von diesen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe um BERSON konnte weder nach

Norethandrolon noch nach Nandrolon ein Effekt auf die Synthese bzw. den Abbau von Albuminen nachgewiesen werden (GROSSMAN and YALOW (1965)). Diese Autoren schreiben den Anabolika eine antikatabole Wirkung zu, die in einem verminderten Abbau oder einer gesteigerten Synthese anderer Proteine als der von Albumin bestehen soll. Darüber hinaus vertreten sie ebenfalls - wie wir - den Standpunkt, daß bei den methodischen Fehlermöglichkeiten der Albumin-Umsatz-Untersuchungen erst bei Abweichungen von mehr als 15 % Aussagen über eine Synthesesteigerung oder eine Abnahme des Abbaues gemacht werden können. Dies war weder bei deren noch bei unseren Untersuchungen der Fall. Will man die Wirkung eines Anabolikums als antikatabol verstehen, dann dienen hierfür Untersuchungen, die mit Cortisol- oder Corticotropin bzw. gleichzeitig mit Cortisol und Androgenen durchgeführt wurden (WYNN et al., 1962) - Androgene hemmen den katabolen Effekt der Corticosteroide (GROSSMAN et al., 1960). Inwieweit es sich dabei um eine direkte oder indirekte Hemmung der Cortisolproduktion in der Nebenniere oder eine verminderte ACTH-Inkretion bzw. um eine kompetitive Hemmung der Corticosteroide an den Erfolgsorganen durch die Androgene handelt, ist schwer zu beantworten. Eine nach Corticotropin beobachtete gesteigerte Albumin-Synthese führte GROSSMAN et al. (1960) auf eine vermehrte endogene Androgenbildung zurück. Bei diesen divergierenden Beobachtungen und Auffassungen und der Tatsache, daß es sehr schwierig ist, die Wirksamkeit von anabolen Steroiden anhand von Untersuchungsergebnissen verschiedener Personen miteinander zu vergleichen (WELLER, 1966), können auch aus diesen Albumin-Umsatzuntersuchungen von zwei verbundenen Kollektiven keine verbindlichen Aussagen über eine positive Beeinflussung der Albumin-Synthese oder des Albumin-Abbaues gemacht werden. Gesichert erscheint uns, daß trotz der von WELLER (1966) festgestellten altersbedingten verminderten Ansprechbarkeit der Erfolgsorgane auf

Anabolika auch das Primobolan® die Erythropoese steigert, die Zellmasse vergrößert und Depot-Fett mobilisiert. Es kommt zu einer vermehrten Stickstoff-Retention, zu einer Steigerung der Synthese von Gewebsproteinen und zur Zunahme der fettfreien solids (GEYER et al., 1960). Auf den Albuminumsatz ist der Effekt von Primobolan® im Sinne von GROSSMAN et al. höchstens als antikatabol zu bezeichnen.

Zusammenfassung

Die mit verschiedenen radioaktiven Albumin-Präparationen bei alten Menschen durchgeführten Verteilungs- und Albumin-Umsatzuntersuchungen können entsprechend der eingangs angeschnittenen Fragestellungen folgendermaßen gedeutet werden:

1. Die zur Bestimmung des mobilen Körperalbumins angewandten analytischen Methoden zur Berechnung des kinetischen Verhaltens des radioaktiven Albumins im Serum bzw. des metabolisierten Jodids⁺ im Urin führten für jede Methode zu unterschiedlichen Ergebnissen des mobilen Albumingehaltes. Die genauesten Resultate für den mobilen Albumingehalt des Körpers wurden mit den Verteilungsmethoden erhalten. Diesen kinetischen Modellen wurde zur Bestimmung des austauschbaren Körperalbumins und seines Umsatzes die Aktivitätsänderung des radioaktiven Albumins in der Zeiteinheit im Blutserum und die beim Abbau des applizierten radioaktiven Albumins im Körper freigesetzten J^{125} oder J^{131} -Mengen im Urin zugrundegelegt.

In dieser Studie wurde für die Bestimmung des Albumin-Umsatzes die am häufigsten zur Beschreibung kinetischer Verläufe benutzte Extrapolationsmethode (EPM) angewandt, mit der das austauschbare Albumin größer als mit der Verteilungsmethode und mit dem Analog-Computer bestimmt

wird. Bei diesen beiden kinetischen Modellen (EPM, Analog-Computer) wurde jedoch die Ausscheidung von radioaktivem Jodid mit dem Urin nicht berücksichtigt. Durch Korrekturfaktoren können die rein methodisch bedingten Differenzen im mobilen Albuminpool ausgeglichen werden.

2. Die Markierungsverfahren haben auf Verteilung und Abbau von radioaktivem Albumin einen erheblichen Einfluß. Mit denaturiertem Albumin oder mit Albuminen, die eine hohe Jodid-Beladung oder eine hohe spezifische Aktivität aufweisen, werden falsche mobile Albumin-Mengen und zu große Albuminumsatzraten gemessen. Das nach der Methode von HUNTER mit Chloramin-T markierte J^{125} bzw. J^{131} -Albumin verteilte sich wesentlich langsamer zwischen dem Intra- und Extravasalraum als das nach der Methode von FRANCIS markierte J^{125} - bzw. J^{131} FRA-Alb. oder das HOECHSTER-Stoffwechselalbumin. Diese beiden letztgenannten Albumin-Präparationen waren schonend markiert worden und besaßen die niedrigste spezifische Aktivität. Hierdurch wird eine Selfradiation des Proteinmoleküls vermieden. Für Umsatzuntersuchungen sind das HOECHSTER Stoffwechselalbumin und das nach FRANCIS markierte Albumin besonders gut geeignet. Durch Korrekturfaktoren können sowohl die durch die analytischen Methoden als auch die durch die Markierung des Albumins bedingten Unterschiede bei der Bestimmung des absoluten mobilen Albumingehaltes ausgeglichen werden. Das gleiche trifft auch für die Differenzen des Albumin-Umsatzes von unterschiedlich markierten J^+ -Albumin-Präparationen zu.
3. Bei alten Menschen sind der mobile intra- und extravasale Albuminpool und der Albumin-Umsatz, d.h. die Synthese und der Abbau um ca. 20 % im Vergleich zu jüngeren Menschen vermindert. Desgleichen ist auch der tägliche absolute Albumin-Austausch zwischen Blutbahn und Extravasalraum im Alter herabgesetzt.

4. Der Effekt des Anabolikums Primobolan® auf den Albumin-Stoffwechsel kann mit Vorbehalt im Sinne von GROSSMAN als antikatabol gedeutet werden. In Anbetracht der aufgezeigten Schwierigkeiten der Bestimmung des mobilen Albuminpools und des Albumin-Umsatzes bei Anwendung verschiedener Jod-Albumin-Präparationen und bei Anwendung verschiedener kinetischer Modelle ist aufgrund der erhobenen Befunde nach Primobolan® eine geringe Steigerung der Albumin-Synthese bei gleichzeitiger, aber nur geringer Steigerung des Albumin-Abbaues zu vermuten.
5. Die Messung der Körperzusammensetzung mit Hilfe von THO, NaSCN und Evans-Blue unter Benutzung der von MOORE angegebenen Formeln führte zu dem Ergebnis, daß im hohen Lebensalter der Gesamtwassergehalt des Körpers auf Kosten eines Anstieges der Fettmasse sowohl bei Männern als auch bei Frauen abnimmt. Auch im hohen Lebensalter bleibt das Volumen der Extrazellulärflüssigkeit und das der Intravasalflüssigkeit, d.h. des Blut- und Erythrozytenvolumens konstant. Die Abnahme des Gesamtkörperwassers wird neben der Vergrößerung der Fettmasse auch mit einer Abnahme des intrazellulären Wassergehaltes, d.h. mit einer Schrumpfung der Zellen erklärt. Nach Gabe von 100 mg Primobolan® pro Woche über einen Zeitraum von 15 Wochen wurde bei alten Menschen eine Zunahme des Hämoglobins, des Hämatokritwertes und des Erythrozytenvolumens ($\text{Erythrozytenvolumen} = \text{Blutvolumen} - \text{Plasmavolumen}$) festgestellt. Primobolan® steigerte besonders beim weiblichen Geschlecht die Erythropoese. Primobolan® lagert vermehrt intrazellulär Wasser und fettfreie Bestandteile (Mineralien, Proteine und Kohlehydrate) ein. Primobolan® bewirkte bei gleichzeitiger Vergrößerung der Zellmasse eine Mobilisation des im Alter vermehrten Depot-Fettes bei Konstanz des Körpergewichtes.

Literaturverzeichnis

ALEXANIAN, R., W.K. VAUGHN and M.W. RUCHELMAN

Erythropoietin excretion in man following androgens.

J. Lab. Clin. Med. 70, 777-785 (1967)

ARMSTRONG, F.B., S. MARGEN and H. TARVER

Plasma protein VII. Site of degradation of serum albumin (25606).

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 103, 592-596 (1960)

ARMSTRONG, S.H., D. BRONSKY and J. HERSHMAN

The persistence in the blood of radioactive label of albumins, gamma globulins and globulins of intermediate mobility.

Comparison of die-away plots following oral and intravenous administration of the S^{35} label to the same subjects.

J. Lab. Clin. Med. 46, 857 (1955)

BAUMAN, A. and M.A. ROTHSCHILD

The rate of intravascular equilibration of intravenously administered J^{131} -labeled albumin in various body sites.

J. Lab. Clin. Med. 48, 20-25 (1956)

BECK, H., P. BERTHAUX

Effets anabolisants et endocriniens chez le vieillard d'un nouveau stéroïde: le 4-hydroxy-17- α -méthyltestostérone.

Sem. Hop. Paris: 2728-2730 (1961)

BEEKEN, W.L., W.VOLWILER, P.D.GOLDSWORTHY, L.E.GARBY,
W.E.REYNOLDS, R.STOGSDILL and R.S.STEMLER

Studies of J^{131} -albumin catabolism and distribution
in normal young male adults.

J.clin.Invest. 41, 1312 (1962)

BENNHOLD, H

Das menschliche Serumalbumin.

Bull.Schweiz.Akad.Med.Wiss. 17, 62-76 (1961)

BENNHOLD, H., E.KALLEE

Comparative studies on the half-life of J^{131} -labeled
albumins and nonradioactive human serum albumin in a
case of analbuminemia.

J.Clin.Invest. 38, 863-872 (1959)

BERCZELLER, P.H. and H.S.KUPPERMAN

The anabolic steroids.

Clin.Pharmacol.Ther. 1, 464-482 (1960)

BERGER, E.Y. and J.M.STEELE

The calculation of transfer rates in two compartment
systems not in dynamic equilibrium.

J.Gen.Physiol. 41, 1135-1152 (1958)

BERLIN, N.I., D.M.WATKIN and N.R.GERVITZ

Measurement of changes in gross body composition during
controlled weight reduction in obesity by metabolic
balance and body density- body water technics.

Metabolism 11, 302 (1962)

BERSON, S.A. and R.S. YALOW

The use of K^{42} or P^{32} labeled erythrocytes and J^{131} tagged human serum albumin in simultaneous blood volume determinations.

J.clin.Invest. 31, 572 (1952)

BERSON, S.A., R.S. YALOW, S.S. SCHREIBER and J. POST

Tracer experiments with J^{131} labeled human serum albumin: Distribution and degradation studies.

J.clin.Invest. 32, 746-768 (1953)

BJÖRNTORP, P., A. WEINFELD and P. LUNDIN

A case of aplastic anemia successfully treated with androgens.

Acta Med.Scand. 177, 275-279 (1965)

BLOOM, H.J.G., D.J. CROCKETT and R.P. EKINS

The stability of radioactive iodinated serum albumin preparations in man.

Brit.J.Radiol. 29, 585-587 (1956)

BOOIJ, J. and J. KUYPERS

The haematopoietic effect of nandrolonephenylpropionate (Durabolin).

Acta physiol.pharmacol.neerl. II, 12 (1962)

BOYD, R.V., B.I. HOFFBRAND

Erythrocyte sedimentation rate in elderly hospital in - patients.

Brit.Med.J. 901-902 (1966)

BRAUN, G.A., J.B. MARSH and D.L. DRABKIN

Synthesis of plasma albumin and tissue proteins in regenerating liver.

Metabolism 11, 957-966 (1962)

CAMPBELL, R.M., D.P. CUTHBERTSON, C.M.E. MATTHEWS and A. S. McFARLANE

Behaviour of ^{14}C and ^{131}J -labeled plasma proteins in the rat.

Int.J.appl.Radiat. 1, 66-84 (1956)

CHESROW, E.J., D. BRONSKY, E. ORFEI, H. DYNIEWICZ, A. DUBIN J. MUSCI

Serum proteins in the aged. Means and stability of mucoprotein levels and electrophoretic partitions.

Geriatrics 13, 20-24 (1958)

COHEN, S., T. FREEMAN and A.S. McFARLANE

Metabolism of ^{131}J -labeled human albumin.

Clin.Sci. 20, 161-170 (1961)

COHEN, S. and J. SCHAMROTH

Metabolism of ^{131}J -labeled albumin in African subjects.

Brit.med.J. 1, 1391 (1958)

COLTRIN, D.M., M.E. SWENDSEID, E.J. DRENICK

Plasma amino acid patterns in chronically III aged patients.

J.Gerontology 22, 325 (1967)

CRAFTS, R.C.

Effects of hypophysectomy, castration and testosterone propionate in the adult male rat.

Endocrinology 39, 401 (1946)

CRANDALL, L.A. und M.X. ANDERSON

Estimation of the state of hydration the body by the amount of water available for the solution of Sodium-Thiocyanate.

Am.J.Digest.Dis. 1, 126-131 (1934)

DESAULLES, P.A.

Les hormones anabolisantes du point de vue expérimental.

Helv.med.Acta 27, 479-503 (1960)

DESPOSITO, F., J. AKATSUKA, L.G. THATCHER and N.J. SMITH

Bone marrow failure in pediatric patients. I. Cortisone and testosterone treatment.

J.Pediat. 64, 683-696 (1964)

DISSMAN, W. und Th. M. SCHWAB

Die Körperzusammensetzung des Menschen und ihre Beeinflussung durch das Alter.

Klin.Wschr. 42, 301-309 (1964)

DIXON, F.J., P.H. MAURER and M.P. DEICHMILLER

Half-lives of homologous serum albumins in several species.

Proc.Soc.Exp.Biol. N.Y. 83, 287-288 (1953)

DOORENBOS, H., J.J.BODE, J.J.M.VEGTER, M.G.WOLDRING

L'effet du 17 α -méthyl-17 β -hydroxy-androsta-1,4-diene-3-on (Dianabol) sur le métabolisme d'albumine marquée avec J¹³¹.

Helv.Med.Acta 27 527-529 (1960)

DOORENBOS, H., J.J.BODE, J.J.M.VEGTER, M.G.WOLDRING

Het effect van methandiënon op J¹³¹-albumine-"turnover" bij met prednison behandelde patiënten.

Ned.T.Geneesk. 106, 150-151 (1962)

DREYFUS, B., J.L.AMIEL, J.BERNARD, J.DORMONT, F.JOSSO, Y.NAJEAN, J.-P.SOULIER

Les androgenes sont-ils efficaces dans le traitement des aplasies medullaires.

Presse Medicale 75, 1809-1812 (1967)

DUARTE, L., L.S.MEDAL, J.LABARDINI and L.ARRIAGA

The erythropoietic effects of anabolic steroids.

Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 125, 1030-1032 (1967)

DYKES, P.W.

The rates of distribution and catabolism of albumin in normal subjects and in patients with cirrhosis of the liver.

Clin.Sci 34, 161-183 (1968)

EDELMAN, J.S., H.B.HALDEY, P.R.SCHLOERB, D.B.SHELDON, B.J.FRIIS-HANSEN, G.STOLL and F.D.MOORE

Further observations on total body water. 1. Normal values throughout the life span.

Surg.Gynec.Obstet 95 (1952)

ERNOULD, H.J.

Effets secondaires des stéroïdes anabolisants chez les personnes âgées.

Rev.Franc.Geront. 7, 517-518 (1961)

EVERETT, N.B., B.SIMMONS

Measurement and radioantographic localization of albumin in rat tissues after intravenous administration.

Circul.Res. 6, 307-313 (1958)

McFARLANE, A.S.

Use of labelled plasma proteins in the study of nutritional problems.

Progr.Biophys. 7, 116-163 (1957)

McFARLANE, A.S.

Labelling of plasma proteins with radioactive iodine.

Biochem.J. 62, 135 (1956)

FAWCETT, D.M., G.L.OLDE and L.E.McLEOD

The purity of radioiodine-J¹³¹ assessed by in vivo and in vitro methods.

Canad.Med.Ass.J. 86, 965-970 (1962)

FISCHER, R. und H.PETRI

Postoperative N₂-Bilanz und ihre Beeinflussung durch Anabolika.

Med.Welt 32, 1591-1593 (1963)

FLICK, A.L.

The effect of fever and corticotropin on the in vivo degradation of albumin in man as measured with iodinated human serum albumin.

Am.J.Med.Sci. 236, 65-80 (1958)

FRANCIS, G.E., WMULLIGAN und A.WORMALL

Labelling of proteins with iodine-131, sulphur 35 and phosphorus 32.

Nature 167, 748-751 (1951)

FRANKS, J.J., Y.TAKEDA and E.B.REEVE

Preparation of autologous J¹³¹-albumin for metabolic studies in man.

J.Lab.Clin.Med. 60, 619-628 (1962)

FRIED, W., N.RISHPON-MEYERSTEIN and C.W.GURNEY

The effect of testosterone on erythropoiesis of WW mice.

J.Lab.Clin.Med. 70, 813-819 (1967)

FRIED, W., R.de GOWIN, R.FORDE and C.W.GURNEY

The erythropoietic effect of androgens.

J.Lab.Clin.Med. 64, 858 (1964)

FRYER, J.H.

Spezific gravity and total body water in men aged 60 or over.

Fed.Proc. 19, 327 (1960)

GARDNER, F.H. and D.G. NATHAN

Androgens and erythropoiesis. III. Further evaluation of testosterone treatment of myelofibrosis.

New Engl.J.Med. 274, 420-426 (1966)

GARDNER, F.H. and J.C. PRINGLE

Androgens and erythropoiesis. I. Preliminary clinical observations.

Arch.Int.Med. 107, 846-862 (1961)

GARDNER, F.H. and J.C. PRINGLE jr.

Androgens and erythropoiesis. II. Treatment of myeloid metaplasia.

New Engl.J.Med. 264, 103-111 (1961)

GARDNER, F.H., D.G. NATHAN, S. PIOMELLI and J.F. CUMMINS

The erythrocythaemic effects of androgen.

Brit.J.Haemat. 14, 611-615 (1968)

GILDER, H., S.F. REDO, D. BARR and C.G. CHILD

III: Water distribution in normal subjects and in patients with Laënnec's cirrhosis.

J.clin.Invest. 33, 555 (1954)

GIBSON, J.E.

An anabolic agent in the treatment of the chronically ill.

J.Amer.Geriatr.Soc. 10, 749-754 (1962)

GILDER, H., G.N.CORNELL, G.JOHNSONS jr., W.L.CRAVER
and J.M.BEAL

Alterations in lean tissue and body fat associated
with anabolic hormone administration.

S.Forum 8, 58 (1958)

GLENERT, J., S.JARNUM and S.RIEMER

The albumin transfer from blood to gastrointestinal
tract in dogs.

Acta chir.Scand. 124, 63-74 (1962)

GORDON, A.H.

The catabolic rate of albumin doubly labelled with
 ^{131}J and ^{14}C in the isolated perfused rat liver.

Biochem.J. 82, 531-540 (1962)

GRASSMANN, W. und K.HANNIG

Beiträge zur Methodik der papierelektrophoretischen
Serumanalyse.

Klin.Wschr., 838-846 (1954)

GRIES, F.A. und C.WINKLER

Experimentelle Untersuchungen und praktische Gesichtspunkte zur Stabilität von J^{131} -markierten Serumalbumin.

Strahlentherapie 111, 56-64 (1960)

GROSSMAN, J., A.A.YALOW and R.E.WESTON

Albumin degradation and synthesis as influenced by
hydrocortisone, corticotropin and infection.

Metabolism 9, 528-550 (1960)

GROSSMAN, J. and A.A. YALOW

Effects of anabolic steroids on albumin metabolism.

J.Clin.Endocr. 25, 698-707 (1965)

GURNEY, C.W. and W. FRIED

Further studies on the erythropoietic effect of androgens.

J.Lab.Clin.Med. 65, 775-782 (1965)

HUNSTEIN, W. und P.M. REISERT

Das Verhalten des Knochenmarks bei der tierexperimentellen Eiweißmangelanämie unter Behandlung mit anabolen Steroiden.

Blut 15, 142-148 (1967)

HUNTER, R

Standardization of the Chloramine-T Method of protein iodination (34611)

Exp.Biol. and Med. 133, 989-992 (1970)

ITTERHEIM, R und R. KIESEWETTER

Anabole Steroide.

Pharmazie 16, 505-507 (1961)

IWASAKI, M.

Systematic study for the rule of albumin metabolism.

J.Jap.Soc.Intern.Med. 55, 22-35 (1966)

JAMES, V.H.T, J.LANDON and V.WYNN

Effect of an anabolic steroid (methandienone) on the metabolism of cortisol in the human.

J.Endocrin. 25, 211-220 (1962)

JARNUM, S

Metabolism of infused albumin in protein - losing gastroenteropathy.

Acta Med.Scand. 171, 613-619 (1962)

JARNUM, S.

Fecal ^{131}J -output after intravenous injection of ^{131}J -labelled human serum albumin in normo- and hypo-proteinemic subjects.

Scand.J.Clin.Lab.Invest. 13, 462-475 (1961)

JARNUM, S. and M.SCHWARTZ

Bestemmelse af albuminomsætningen med ^{131}J -mærket albumin.

Nordisk Medicin 63, 708-715 (1960)

JEEJEEBHOY, K.N., B.J. BOUCHER and M. HARTOG

The effect of growth hormone on albumin turnover in man.

Metabolism 14, 67-74 (1965)

JEPSON, J.H. and L. LÖWENSTEIN

The effect of testosterone, adrenal steroids and prolactin on erythropoiesis.

Acta haemat. 38, 292-299 (1967)

KATZ, J., S. ROSENFELD and A.L. SELLERS

Sites of plasma albumin catabolism in the rat.

Amer.J.Physiol. 200, 1301-1306 (1961)

KATZ, J., S. ROSENFELD and A. L. SELLERS

Role of the kidney in plasma albumin catabolism.

Amer. J. Physiol. 198, 814-818 (1960)

KENNEDY, B. J.

Stimulation of erythropoiesis by androgenic hormones.

Ann. Int. Med. 57, 917-936 (1962)

KENNEDY, B. J.

Androgenic hormone therapy in lymphatic leukemia.

JAMA 190, 1130-1133 (1964)

KENNEDY, B. J.

Stimulation of hematopoiesis by androgenic hormones.

Geriatrics 20, 808-815 (1965)

KENNEDY, B. J., and A. S. GILBERTSEN

Increased erythropoiesis induced by androgenic hormone therapy.

New Engl. J. Med. 256, 719 (1957)

KENYON, A. T., K. KWOLTON and J. SANDIFORD

I.: The anabolic effects of the androgens and somatic growth in man.

Amer. Int. Med. 20, 632-654 (1944)

KEYS, A. and J. BROZEK

Body fat in adult man.

Physiol. Rev. 33, 245 (1953)

KAREL, J.L., V.M.WILDER and M.BEBER

Electrophoretic serum protein patterns in the aged.

J.Amer.geriat.Soc. 4, 667-682 (1956)

KOCHAKIAN, C.D.

Comparison of protein anabolic property of various androgens in the castrated rat.

Amer.J.Physiol. 160, 53-61 (1950)

KOCHAKIAN, C.D. and J.R.MURLIN

The effect of male hormone on the protein and energy metabolism of castrate dogs.

J.Nutrition 10, 437-457 (1935)

KOCHAKIAN, C.D. and J.A.WEBSTER

Effect of testosterone propionate on the appetite, body weight and composition of the normal rat.

Endocrinol. 63, 737-742 (1958)

KOUNTZ, W.B., T.KHEIM, J.TORO, P.G.ACKERMANN and G.TORO

The action of chlorotrianisene (tace) with androgen on nitrogen retention in elderly people.

J.Amer.Geriatrics Soc. 10, 757-768 (1959)

KOUNTZ, W.B.

Revitalization of tissue and nutrition in older individuals.

Ann.Int.Med. 35, 1055 (1951)

KOUNTZ, W.B., P.G. ACKERMANN and T. KHEIM

The influence of some hormonal substances on the nitrogen balance and clinical state of elderly patients.

J. Clin. Endocrinol. & Metab. 13, 534 (1953)

KOBLET, H. und JEUNET, F.

Bestimmung des Umsatzes von Plasmaalbumin beim Menschen. mit einem schweizerischen Präparat von humanem Albumin- J^{131} und Versuch einer Berechnung des intestinalen Anteils am Gesamtumsatz von Albumin.

Schweiz. Med. Wschr. 92, 1391-1395 (1962)

KRAHE, M. and G. HEINEN

Über den proteinanabolen Effekt von Methandrostenolon auf das Yoshida-Sarkom und das Walker-256-Carcinosarkom.

Klin. Wschr. 40, 913-916 (1962)

KUDLIČKA, V., V. KUDLIČKOVÁ

Metabolismus albuminu u osob s předpoklady neporušeného bílkovinného hospodářství

Čs. Gastroent. Věst 22, 313-321 (1968)

KURODA, R et al.

Effects of anabolic steroids on albumin metabolism in pulmonary tuberculosis.

Tryo 21, 1439-1450 (1967)

KYLE, L.H., E.J. WERDEIM, J.J. CANARY and B. PACHUTA

Measurement of change in total body fat.

J. Clin. Invest. 38, 1475 (1959)

LARON, Z. and A. KOWALDO-SILBERGELD

Further evidence for a fat mobilizing effect of androgens.

Acta Endocrinol. Copenhagen 45, 427 (1964)

LASCALEA, M.C., R.C. PARADA, M.A. BOERO

Efecto anabolizante de la metandrostenolona en geriatría.

Rev. Asoc. Med. Argent. 76, 205-211 (1962)

LASCHET, U., H. NIERMANN and L. LASCHET

The gonadotrophin excretion of fertility disturbed men before the beginning and after cessation of a mesterolone treatment.

1. Europäischer Kongreß für Sterilität in Venedig
Mai 1967

LEDERER, J.

Etude clinique d'un nouvel anabolisant des protéines.

Schweiz. Med. Wschr. 90, 1379-1383 (1960)

LEWALLEN, C.G., M. BERMAN, J.E. RALL

Studies of iodoalbumin metabolism. 1. A mathematical approach to the kinetics.

J. Clin. Invest. 38, 66 (1959)

LONDON, I.M.

Studies in the rates of formation of serum proteins in man.

in Youmans, J.B., editor:

Plasma proteins, Springfield, III.,

1950, Charles C. Thomas, Vol. 2, pp. 72-82

LUCK, J.M

On the turnover of plasma proteins.

Amer.J.Med. 20, 317-321 (1956)

MARGEN, S., H.TARVER

Comparative studies on the turnover of serum albumin in normal human subjects.

J.Clin.Invest. 35, 1161-1172 (1956)

MASOUREDIS, S.P. and M.L.BEECKMANS

Comparative behaviour of J¹³¹ and C¹⁴ labeled albumin in plasma of man.

Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 89, 281 (1958)

MATTHEWS, C.M.E.

The theory of tracer experiments with J¹³¹-labeled plasma proteins.

Phys.Med.Biol. 2, 36 (1957)

MATTHEWS, C.M.E.

Effects of plasmapheresis on albumin pools in rabbits.

J.Clin.Invest. 40, 603 (1961)

MEDURI, D. and L.PETRONIO

Iron metabolism and sex hormones.

Haematologica 42, 1007 (1957)

MERLER, E., J.S. REMINGTON, M. FINLAND and D. GITLIN

Differences between urinary albumin and serum albumin.

Nature (London) 196, 1207-1208 (1962)

MERSCH, G.T.M. and I.T. BOLL

Direct effect of testosterone and an anabolic substance
on the proliferation of human erythropoiesis.

Häm.Kongreß 1968

MOORE, F.D., K.H. OLESEN, J.D. McMURREY, H.V. PARKER, M.R.
BALL, C.M. BOYDEN

The body cell mass and its supporting environment.

W.B. Saunders Company, Philadelphia-London (1963)

MORGAN, E.H.

Transferrin and albumin distribution and turnover in
the rat.

Amer.J.Physiol. 211, 1486-1494 (1966)

NAETS, J.P. and M. WITTEK

Mechanism of action of androgens on erythropoiesis.

Amer.J.Physiol. 210, 315-320 (1966)

NAJEAN, Y., C. DRESCH, G. SCHAISON, J. CHASSIGNEUX, C.
JACQUILLAT, J. BERNARD.

Etude de l'effet de l'androgénotherapie au cours des
insuffisances médullaires.

Presse Med. 74, 2537-2540 (1966)

NATHAN,D.G., G.CAHILL-jr. and F.H.GARDNER

The effect of large doses of testosterone on the body fat of elderly men.

Metabolism 12, 850-862 (1963)

NATHAN,D.G. and F.H.GARDNER

Effects of large doses of androgen on rodent erythropoiesis and body composition.

Blood, 26, 411-420 (1965)

NIERMANN,H. und S.NOLTING

Methylandrostan oral bei Fertilitätsstörungen.

Der Hautarzt 17, 358-359 (1966)

OBRECHT,P. und D.HELLWIG

Die Beeinflussung der durch Strahlen und Zytostatika induzierten Leukopenie durch Androgene.

Schweiz.Krebstagung (Basel) 1967

OEFF,K. und A.KÖNIG

Untersuchungen mit radioaktiven Serumeiweißfraktionen.

V. Lokale Capillarpermeabilität und austauschbares Albumin in verschiedenen Organen der Ratte.

Z.ges.exp.Med. 127, 484-498 (1956)

PAPANICOLAOU,G. and E.A.FALK

General muscular hypertrophy induced by androgenic hormone.

Science 87, 238-239 (1938)

PARKER, H.V., K.H.OLESEN, J.D.McMURREY and B.J.FRIIS-HANSEN

Body water compartments throughout the life-span.

Colloquia on ageing 4, 102 London: Ciba Foundation
1958

PAVONI, P., L. SEMPREBENE, P. SEDATI, L. MANCINI

Andamento comparativo della radioattività proteica
nei liquidi organici e nei tessuti di conigli trattati
con lisozima marcato con ^{131}J , con siero albumina
umana e con ^{131}J elementare.

Rass. Fisiop. Cl. Ter. 34, 67-80 (1962)

PETRY, R., J.-G. RAUSCH-STROOMANN und H. SCHMIDT-ELMENDORFF

Erfahrungen mit dem Androgenpräparat Mesterolol.

Vortrag auf dem Endokrinologen-Kongreß in Würzburg
1967

PETRY, R., H.A. HIENZ, H. SCHMIDT-ELMENDORFF und J.-G.
RAUSCH-STROOMANN

Über den Einfluß von Mesterolol auf die Hypophyse und
die männlichen Keimdrüsen.

Vortrag auf dem 1. Europäischen Kongreß bei Sterilität
in Venedig. 6-7. Mai 1967

PICOU, D. and J.C. WATERLOW

The effect of malnutrition on the metabolism of
plasma albumin.

Clin. Sci. 22, 459-468 (1962)

PINTER, G.G. and C.C.C.O'MORCHOE

Turnover of interstitial albumin in the kidney.

Experienta 26, 265-266 (1970)

RAAFLAUB, J.

Zur Pharmakokinetik von Ronicol retard.

Med.Pharmacol.exp. 16, 393-398 (1967)

RAFSKY, H.A., A.A.BRILL, K.G.STERN and H.COREY

Electrophoretic studies on the serum of "normal" aged individuals.

Amer.J.Med.Sci. 224, 522-528 (1952)

REEVLE, E.B. and H.R.BAILEY

Mathematical models describing the distribution of J^{131} -albumin in man.

J.Lab.Clin.Med. 60, 923 (1962)

RIES, W. and L.SCHUSTER

Über funktionielle Altersveränderungen der Blutgewebs-schranke.

Med.Welt 2531-2535 (1960)

ROSSING, N. and H.JENSEN

Metabolic studies of different albumin preparations.

Clin.Sci. 32, 89-99 (1967)

ROTCHILD, I. and A.KEYS

Estrogenic effect of tri-p-anisyl chloroethylene (TACE) in the human postmenopausal female.

Proc.Soc.Exper.Biol.&Med. 8, 536 (1952)

ROTHSCHILD, M.A., S.S. SCHREIBER, M. ORATZ and H.L. McGEE

The effects of adrenocortical hormones on albumin metabolism studied with albumin-J¹³¹.

J. Clin. Invest. 37, 1229-1235 (1958)

ROTHSCHILD, M.A., M. ORATZ, E. WIMER and S.S. SCHREIBER

Studies on albumin synthesis: The effects of dextran and cortisone on albumin metabolism in rabbits studied with albumin-J¹³¹.

J. Clin. Invest. 40, 545-554 (1961)

ROVESCALLI, A., F. MORABITO, A. CELLI

Osservazioni sulle variazioni della crasi proteica durante trattamento con anabolizzanti.

Minerva Med. 54, 296-299 (1963)

RUCHELMAN, H. and R.V. FORD

Inhibition of negative nitrogen balance by an anabolic agent (methandrostenolone) during corticosteroid therapy (dexamethasone) in rheumatoid arthritis.

Metabolism 11, 524-529 (1962)

RUSZNYÁK, J., M. FÖLDI and G. SZABÓ

Physiologie und Pathologie des Lymphkreislaufes.

VEB Gustav Fischer Verlag Jena (1957).

SAGER, C.-A. und H.G. HANSEN

Fanconi-Anämie.

Pädiat. Prax. 3, 381-387 (1964)

SANCHEZ-MEDAL, L., J. PIZZUTO, E. TORRE-LOPEZ and
R. DERBEZ

Effect of oxymetholone in refractory anemia.

Arch. Int. Med. 113, 721-729 (1964)

SANCHEZ-MEDAL, L., A. GOMEZ-LEAL and L. DUARTE-ZAPATA

Anabolic therapy in aplastic anemia.

Blood 28, 979 (1966)

SCHIRREN, C.

Die Behandlung der postpuberalen Leydig-Zell-Insuffizienz
mit 1 α -Methyl-5 α -androstano-17 β -ol-3-on (Mesterolone)

Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 16

SCHMIDT, J. R., J. M. KIELY, G. L. PEASE and M. M. HARGRAVES

Acquired pure red cell agenesis (Report of 16 cases
and review of the literature)

Acta haemat. 30, 5, 255-270 (1963)

SCHOENHEIMER, R.

The dynamic state of the body constituents.

Cambridge, Mass. Harvard University Press. 1942

SCHWAB, M. W. u. Th. DISSMANN und W. SCHUBERT

Der Einfluß des Alters auf die Flüssigkeitsräume des
Körpers.

Klin. Wschr. 41, 1173-1181 (1963)

SCHWARTING, G.

Untersuchungen mit einem neuen anabolen Steroid.

Helv. Med. Acta 27, 541-542 (1960)

SCHWARTZ, M.

Transport and distribution of serum albumin in man, determined by ^{131}J -labelled albumin.

Üges. Kr. Lager 118, 1087-1092 (1956)

SECCHI, G. C.

Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen zwischen anabolen Hormonen und Enzymtätigkeit des Eiweißstoffwechsels in der Leberzelle.

Klin. Wschr. 40, 107-109 (1962)

SELIGMANN, M.

Confrontations thérapeutiques Insuffisance médullaire chronique. Leucémie lymphoïde chronique. Anémie hémolytique avec auto-anticorps. Purpura thrombopénique.

Nouv. Rev. Fr. D'Hémat. 6, 407-416 (1966)

SHAHIDI, N. T. and L. K. DIAMOND

Testosterone-induced remission in aplastic anemia of both acquired and congenital types.

New Engl. J. Med. 264, 953-967 (1961)

SHIRAKURA, T. M. AZUMA and T. MAEKAWA

Studies on erythropoietic action of testosterone.

Acta haemat. 38, 49-56 (1967)

SIGLER, M.H. and B. ISSEKUTZ

Effects of anabolic steroids in chronic renal failure.

Arch. Int. Med.

SILVER, R.T., D.E. JENKINS and R.L. ENGLE

Use of testosterone and busulfan in the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia.

Blood 23, 341-353 (1964)

SIMON, K.

Blutsenkungsgeschwindigkeit bei intern Gesunden über 40 Jahre.

Klin. Wschr. 35, 592-593 (1957)

SITE, J., P.A. LAMBERT

Programme et dépouillement statistique de l'étude d'une préparation anabolisante.

Thérapie 17, 452-461 (1962)

SURKS, M.J.

Metabolism of human serum albumin in man during acute exposure to high altitude. (14,100 feet)

J. Clin. Invest. 45, 1442-1451 (1966)

STEELE, J.M., E.Y. BERGER, M.F. DUNNING and B.B. BRODIE

Total body water in man.

Amer. J. Physiol. 162, 313 (1950)

STEINFELD, J.L., F.E. GREENE, D.L. TABERN, R.R. PATON and A.L. FLICK

Degradation of iodinated human serum albumin prepared by various procedures.

J. Lab. Clin. Med. 51, 756-766 (1958)

STEINFELD, J.L.

Difference in daily albumin synthesis between normal men and woman as measured with J^{131} -labeled albumin.

J. Lab. Clin. Med. 55, 905-911 (1960)

STERLING, K.

The turnover rate of serum albumin in man as measured by J^{131} tagged albumin.

J. Clin. Invest. 30, 1228 (1951)

STERLING, K.

The effect of cushing's syndrome upon serum albumin metabolism.

J. Clin. Invest. 39, 1900-1908 (1960)

STRUBELT, O.

Die Lebensdauer von Erythrocyten unter der Einwirkung des Cystostaticums 2,3,5-Tris-äthyleniminobenzochinon-Methenolon-önanthät.

Arzneimittel-Forsch. 15, 1051-1054 (1965)

STRUBELT, O.

Der Einfluß von Cortison und Metenolon auf die Erythrozytenlebensdauer der Ratte.

Med. Pharmacol. exp. 15, 555-560 (1966)

TAKEDA, Y., E.B.REEVE

Studies of the metabolism and distribution of albumin with autologous J^{131} -albumin in healthy men.

J.Lab.Clin.Med. 61, 183-202 (1963)

TAVILL, A.S., A.CRAIGIE and V.M.ROSENBERG

The measurement of the synthetic rate of albumin in man.

Clin.Sci. 34, 1-28 (1968)

TOMIHARA, K.

Effects of the administration of protein anabolic steroids on some liver function tests.

J.Ja.Obstet.Gynec.Soc. 112-120 (1963)

TORIZUKA, K., K.HAMAMOTO, K.KOSHYAMA, K.IWAI, H.TAKAYAMA and T.MIYAKET

The effect of anabolic steroids upon proteins metabolism studied by the isotope method.

Metabolism 12, 11-26 (1963)

TURCO, G.L., F.GHEMI, F.VIGLIONE, V.PRINETTI

Ricerche sul metabolismo proteico nell'uomo mediante albumina marcata con ^{131}J

Minerva Nucl. 6, 128-133 (1962)

ULLBERG, S., G.BIRKE, B.EWALDSSON, E.HANSSON, S.-O.LILJE-DAHL, L.-O.PLANTIN and J.WETTERFORS

The rule of the gastrointestinal tract in the elimination of serum albumin

Acta Med.Scand. 167, 421-425 (1960)

Van VAERENBERGH, P.M., J.BEKAERT, W.DIERICK und
J.BROEKHUYSEN

Bestimmung des Weges eines J¹³¹-markierten pharmazeu-
tischen Präparates im menschlichen Organismus.

Strahlentherapie 111, 482-486 (1960)

VAS, M., L.ACS, L.KOCSAR and S.VIRAG

The effect of a protein anabolic hormon in aged patients.
Investigated by radioisotop method.

Geront.clin. 8, 95-99 (1966)

VERMEULEN, A.

Testosterone excretion, plasma testosterone levels and
testosterone production rates in health and disease.

Vortrag auf d. Workshop conference on Testosterone,
Hamburg 20.-22.4.1967

VERWILGHEN, R., A.LOUWAGIE, J.WAES and J.VANDENBROUCKE

Anabolic agents and relative polycythaemia.

Brit.J.Haemat. 12, 712 (1966)

VOLWILER, W., P.D.GOLDSWORTHY, M.P.Mac MARTIN, P.A.WOOD,
I.R.MACKAY and K.FREMONT-SMITH

Biosynthetic determination with radioactive sulfur of
turn-over rates of various plasma proteins in normal
and cirrhotic man.

J.Clin.Invest. 34, 1126 (1955)

WALSER, A.

Untersuchungen über die antikatabole Wirkung anaboler Steroide.

Schweiz. Med. Wschr. 92, 396-398 (1962)

WARD, P. J.

A clinical assessment of an anabolic agent-oxymethalone (anapolon).

Irish J. Med. Sci. 443, 529-530 (1962)

Van WART, C. A., J. R. DUPONT, L. KRAINTZ

Transfer of radioiodinated human serum albumin (RISA) from cerebrospinal fluid to blood plasma (25643)

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 103, 708-710 (1960)

Van WAYJEN, R. G. A. and G. BUYZE

Clinical-pharmacological evaluation of certain anabolic steroids.

Acta Endocr. 39, Suppl. 63 18-36 (1961)

WEISSMAN, S., D. P. TSCHUDY, H. BACCHUS and M. EUBANKS

Use of precursor product relationships in determining serum albumin half-life.

J. Lab. Clin. Med. 57, 136-146 (1961)

WELLER, O.

Therapeutische Erfahrungen mit der eiweißanabolen Substanz Methenolon.

Med. Welt 32, 1585-1590 (1963)

WELLER, O.

Die Wirkungsabhängigkeit anaboler Steroide von Lebensalter und Geschlecht sowie ihr Einfluß auf die Nebennieren.

Med.Klin. 61, 22-27 (1966)

WESTPHAL, U. and B.D.ASHLEY

Steroid-protein interactions. VI. Stereochemical aspects of interaction between ⁴-³-Ketosteroids and human serum albumin.

J.Biol.Chem. 234, 2847-2851 (1959)

WETTERFORS, J., R.GULLBERG, S.O.LILJEDAHL, L.-O.PLANTIN
G.BIRKE and B.OLHAGEN

Rule of the stomach and small intestine in albumin breakdown.

Acta Med.Scand. 168, 347-363 (1960)

WETTERFORS, J.

Albumin.

Investigations into the metabolism, distribution and transfer of albumin under normal and certain pathological conditions, with special reference to the gastro-intestinal tract.

Acta Med.Scand. Suppl. 430, 9-72 (1965)

WILKINS, L. and W.FLEISCHMANN

The influence of various androgenic steroids on nitrogen balance and growth.

J.Clin.Endocrinol. 6, 382-401 (1964)

WILKINSON, P., S. SHERLOCK

The effect of repeated albumin infusion in patients with cirrhosis.

Lancet 2, 1125-1129 (1962)

WYNN, V., J. LANDON and V. H. T. JAMES

Effect of an anabolic steroid (methandienone) on pituitary-adrenal function in the human.

J. Endocrin. 25, 199-209 (1962)

YOFFEY, J. M. and F. C. COURTICE

Lymphatics lymph and lymphoid tissue.

Edward Arnold London (1956)

ZILVA, J. F. and J. P. NICHOLSON

An obesity index and significance of bromide space measurement.

Clin. Sci. 19, 449 (1960)

ZITTOUN, R., A. BERNADOU, C.-M. BLANC, G. BILSKI-PASQUIER et J. BOUSSER

La m  t  none dans le traitement des insuffisance médullaires.

Presse Med. 76, 445-448 (1968)

BUDDECKE, E.

Grundriß der Biochemie.

Kap. XIII Wasserhaushalt: S 258-266

Walter de Gruyter & Co, Berlin 1971

Mein Dank an dieser Stelle gilt:

Herrn Professor Dr. G. L a u d a h n
für die Überlassung des Themas und für die Unterstützung der Arbeit,

Frau Professor Dr. Ingeborg F a l k,
Chefarzt des Städt. Krankenhauses für Chronisch- und Alterskranke,
für ihr Einverständnis zur Durchführung der Untersuchungen,

den Herren Dr. R i e m a n n und Dr. H a r t m a n n
der Schering AG für die Mithilfe bei der Auswertung der Meßergebnisse von J^+ Albumin mit dem Analog-Computer,

Herrn Professor Dr. O e f f für die Zurverfügung -
stellung und Markierung des J^+ CAT- und des J^+ FRA-Albumins

sowie Frau P e r n e für die technische Assistenz bei der Durchführung der Untersuchungen in der Klinik und im Fettstoffwechsellabor der Med. Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin im Klinikum Westend.

Lebenslauf

Am 21. 2. 1935 wurde ich Hanna Brigitte Schwartzkopff, geb. Noack, als Tochter des Baumeisters Ernst Noack und seiner Frau Hanna Noack, geb. Günther, in Dresden geboren.

Von 1941 bis 1949 besuchte ich die Grundschule und von 1949 bis 1953 die Kreuzschule Dresden, auf der ich auch mein Abitur ablegte.

Da meine Bewerbungen zum Medizinstudium an Universitäten in der DDR erfolglos waren, siedelte ich 1954 nach Westberlin über. Hier mußte ich ein 13. Schuljahr ableisten und konnte anschließend 1955 die Ergänzungsprüfung zum Abitur ablegen. Im Wintersemester 1955/56 begann ich mein Medizinstudium an der FU Berlin. Ich studierte sämtliche Semester an der FU Berlin und beendete am 3. 10. 1961 mein humanmedizinisches Studium mit dem Staatsexamen. Die Approbation bekam ich zwei Jahre später nach Ableistung der Medizinalassistentenzeit in Berlin. Seit 1963 bin ich verheiratet. Meine Kinder wurden 1965 und 1971 geboren.

Die chirurgische Facharztausbildung erhielt ich im Städt. Krankenhaus Hohengatow und Wilmersdorf in Berlin. 1968 ließ ich mich ein Jahr bei der Stadt Berlin beurlauben, um im Klinikum Westend Untersuchungen für meine Doktorarbeit durchführen zu können. Seit 1969 bin ich im Städt. Krankenhaus Wilmersdorf, jetzt als Facharzt für Chirurgie, beschäftigt.

